

FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

(C.H.U. Broussais - Hôtel-Dieu)

Année 1971 - N°

75

Thèse

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

par **JEAN-RAYMOND ATTALI**
(né le 10 novembre 1939 à Constantine)
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

*Présentée et soutenue publiquement
le*

1971.

Contribution à l'étude de l'acidose lactique :

1. - Analyse physiopathologique de l'acidose lactique humaine. (7 observations)
2. - Étude expérimentale du traitement des acidoses lactiques par la dialyse péritonéale chez le rat blanc.

Monsieur le Professeur Maurice DÉROT, Président

FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

(C.H.U. Broussais - Hôtel-Dieu)

Année 1971 - N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par **JEAN-RAYMOND ATTALI**

(né le 10 novembre 1939 à Constantine)

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

*Présentée et soutenue publiquement
le 1971.*

Contribution à l'étude de l'acidose lactique :

1. - Analyse physiopathologique de l'acidose lactique humaine. (7 observations)
2. - Étude expérimentale du traitement des acidoses lactiques par la dialyse péritonéale chez le rat blanc.

Monsieur le Professeur Maurice DÉROT, Président

FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS
(CHU Brochant - Hôpital)

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

Année 1937 - IV

par JEAN-BAPTISTE ATTALI
né le 10 novembre 1905 à Constantinople
Membre des HOPITAUX DE PARIS
Président de la Société de Médecine Interne
1937



Contribution à l'étude de l'acidose lactique :

- 1 - Analyse physiopathologique de l'acidose lactique humaine (7 observations)
- 2 - Étude expérimentale du traitement des acidoses lactiques par la diète protéinée chez le rat blanc.

Monsieur le Professeur Maurice BÉROT, Président

A mes parents,

à Marion, Hélène, Cathy, Sophie,

à ma famille,

à mes amis.

A Monsieur le Professeur Maurice DEROT
de l'Académie de Médecine

Il a bien voulu présider à la
consécration de ces études.

Qu'il veuille bien accepter
notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agr. R. ASSAN

Il a été à l'origine de ces travaux
et en a permis l'achèvement, grâce
aux avis constants qu'il nous a donnés.
Il nous a fait bénéficier de la
richesse de son enseignement et nous
a accordé sa confiance.

En témoignage de très grande
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. MALMEJAC

Il a permis la réalisation de cette
étude grâce à l'hospitalité qu'il
nous a accordé dans son Laboratoire.

Qu'il veuille bien accepter notre
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. LUMBROSO,

à Monsieur le Professeur Agr. G. TCHOBRUTSKY,

à Monsieur le Professeur J. SEBAOUN,

dont nous avons eu la chance
d'être l'élève.

Qu'ils sachent notre gratitude,
notre admiration
et notre affection.

A Monsieur P. PIGNARD
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

pour ses précieux conseils
et son accueil bienveillant,

en témoignage de notre reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat et d'Internat

Professeur J. LE BEAU
Professeur D. WOLFROMM
Professeur LAFOURCADE
Professeur G. BROUET
Professeur BRICAIRE
Professeur BUGÉ
Professeur MILLIEZ

Professeur PERON (in memoriam)
Professeur FRITEL
Professeur NETTER
Professeur CATINAT
Professeur BETOURNE

Introduction

Nous rapportons 7 cas d'acidose lactique vraie observée en milieu diabétologique. L'analyse de ces cas permet de dégager quelques règles simples pour le diagnostic clinique et biologique de cette complication. Le caractère étiologique très particulier, l'évolution inexorable et l'échec évident des différents traitements employés jusqu'ici, ont conduit à des réflexions sur la physiopathologie de l'acidose lactique, ainsi qu'à quelques propositions pour l'exploration logique et le traitement.

Le rôle central du foie dans le métabolisme du lactate, la notion d'un enchaînement spontanément irréversible (non reprise du lactate par le foie, d'où hyperlactacidémie et acidose, d'où détresse hémodynamique et surcroît d'hyperlactacidémie) sont des notions qui nous paraissent mises en lumière par ces observations.

Nous soulignons la possibilité d'interrompre ce cercle vicieux par une intervention thérapeutique précoce : déchoquage et épuration extra-rénale du lactate, de l'ion H^+ , d'éventuels toxiques exogènes (phenformine) seront soulignés, de même que l'intérêt de remplacer les liquides de dialyse communément utilisés par un liquide sans lactate et tamponné par le bicarbonate.

Un tel liquide a été utilisé dans l'étude expérimentale.

Le but général du programme expérimental a donc été la mise au point d'un traitement efficace par l'épuration extra-rénale d'une acidose lactique réalisée chez le rat.

Une acidose lactique reproductible, d'évolution standardisée, et spontanément mortelle, a été obtenue avec régularité par une surcharge codifiée en acide lactique exogène. La technique de la dialyse péritonéale chez le rat a été mise au point. Les paramètres mesurés au cours de cette étude expérimentale ont été lactate, pyruvate, pH dans le sang et les liquides de dialyse. Une étude anatomique macro et microscopique a été pratiquée portant en particulier sur le parenchyme hépatique. Les résultats portant sur un total de 52 rats sont rapportés. Ces résultats témoignent de l'efficacité d'une dialyse péritonéale précoce.

Ces résultats nous paraissent rendre légitime l'application systématique et précoce d'une dialyse péritonéale bicarbonatée dans le traitement des acidoses lactiques humaines.

PREMIÈRE PARTIE

Analyse physiopathologique de l'acidose
lactique humaine. (7 observations)

Matériel et méthodes

Les 7 observations étudiées ont été recueillies entre 1964 et 1970 dans le cadre de la Clinique Médico-Sociale du Diabète et des Maladies de la Nutrition (Professeur Dérot-). Les 7 malades ont fait l'objet d'observations cliniques à l'entrée puis d'une surveillance horaire pendant toute l'évolution. Ont été exclus de cette étude 2 patients présentant une acidose métabolique gravissime sans cétose mais où l'hyperlactacidémie n'avait pu être vérifiée. De la même façon ont été exclues les acidoses métaboliques avec hyperlactacidémie survenant à l'occasion d'une ischémie aigüe plus ou moins étendue (thrombose artérielle aigüe, infarctus mésentérique, intoxication oxycarbonée, etc ...).

La surveillance biologique a comporté la mesure répétée (à l'arrivée du malade dans le service, à la 5ème heure, puis toutes les 12 heures) des paramètres plasmatiques suivants :

- . lactate et pyruvate,
- . pH,
- . bicarbonate,
- . principaux électrolytes du plasma,
- . corps cétoniques,
- . glycémie,
- . azotémie,
- . urée,
- . hémocrite et
- . protides (°).

Les dosages de lactate et de pyruvate ont été effectués par la méthode enzymatique (réactifs Boehringer) sur sang veineux ; le sang a été prélevé sans garrot, les précautions de rigueur ont été observées pour éviter l'hémolyse et assurer des dosages corrects ;

(°) Nous remercions le Laboratoire Central de Biologie de l'Hôtel-Dieu, Professeur Fabiani.

- . sodium et potassium ont été dosés par photométrie de flamme,
- . le chlore a été dosé par la méthode titrimétrique,
- . les bicarbonates par la méthode de Van Slyke,
- . les corps cétoniques ont été recherchés dans le plasma de façon semi-quantitative par le réactif au Nitroprussiate de sodium,
- . le pH a été mesuré à l'électrode de verre (pH mètre Radiometer),
- . la glycémie a été mesurée sur sang total par la méthode de Hoffmann adaptée pour auto-analyseur Technicon.

Des études gazométriques (PO_2 et PCO_2) ont pu être pratiquées dans plusieurs cas sur le sang artériel (^o).

Des explorations particulières portant sur les hormones de la glycorégulation ont pu être pratiquées pour plusieurs de ces cas. Glucagon et hormone somatotrope par méthode radio-immunologique (^{oo}) et cortisol par fluorométrie et par compétition (^{ooo}).

La phenformine (DBI) a pu être caractérisée une fois dans le plasma.

-
- (^o) Nous remercions le Laboratoire de gazométrie de l'Hôtel-Dieu, Dr. Milochevitch,
 - (^{oo}) Laboratoire de Radio-Immunologie du Service de Diabétologie, Professeurs Ag. Tchobroutsky et Assan,
 - (^{ooo}) Dr. Serge Guillemant, Laboratoire du Professeur Desgrez, Hôpital de la Pitié.

Résultats

I - CLINIQUE

=====

1°/ EXPOSE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Après un exposé analytique des observations, nous nous efforcerons d'en dégager les traits généraux.

Observation n°1 (Figure 1) :

BARR..., femme de 58 ans, ayant présenté une obésité importante, traitée par

- . un régime hypocalorique sévère,
- . l'administration de diurétiques
- . et d'extraits thyroïdiens
- . (restriction pondérale de 35 kgs en 6 mois).

Un diabète sans tendance à la cétose est connu et traité par administration d'hypoglycémifiants oraux (un sulfamide) et l'insuline (10 unités d'insuline I.P.Z. par jour).

Une lithiase vésiculaire est l'occasion d'une cholécystectomie.

Après l'opération la malade reçoit une réanimation hydro-électrolytique de type usuel, et est mise sous ventilation assistée par appareil d'Engström.

36 heures après l'intervention, surviennent chez une malade consciente, un collapsus gravissime, une hyperthermie à 39°, une dyspnée importante.

L'examen clinique et la ponction péritonéale permettent d'écarter l'hypothèse d'une complication intra-abdominale chirurgicale.

L'électrocardiogramme ne montre pas de signes électriques

ACIDOSE LACTIQUE CHEZ 4 DIABETIQUES

EVOLUTION DE L'EQUILIBRE IONIQUE ET ACIDO. BASIQUE

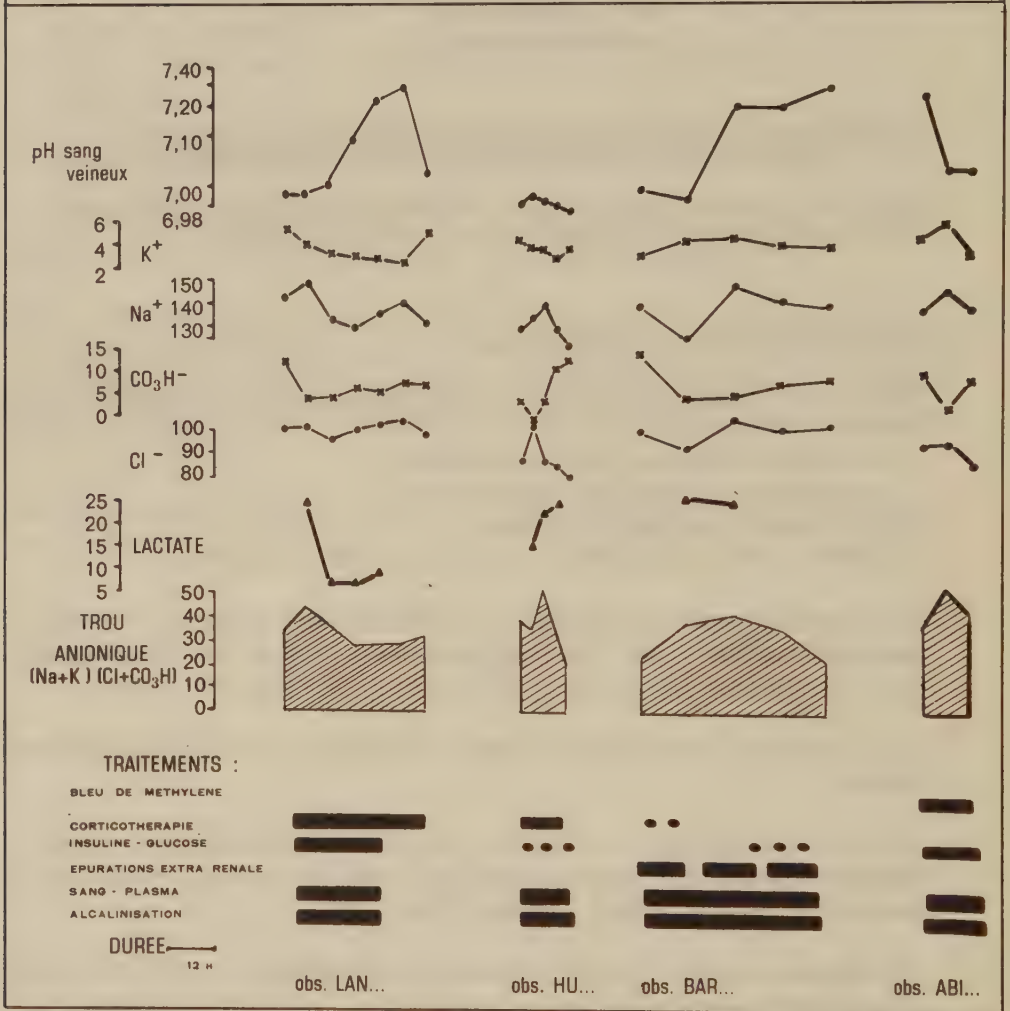


FIGURE n° 1

d'infarctus myocardique.

Le tableau biologique est celui d'une acidose métabolique sans cétose.

L'hypothèse de choc bactériémique à germes Gram (-) après intervention sur les voies biliaires paraît vraisemblable.

L'administration de 2 litres de sang isogroupe en 4 heures, associés à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (50 mg toutes les heures), est sans effet sur l'état hémodynamique ; la malade est anurique ; une perfusion de 500 cc de Mannitol à 10% est mise en place.

Une épuration extra-rénale est entreprise par le rein artificiel (les bains étant délibérément appauvris en acide lactique) puis par la dialyse péritonéale ; déchoquage, administration de corticoïdes, et assistance ventilatoire sont poursuivis.

La malade meurt après 4 jours d'évolution sans avoir repris connaissance. A aucun moment on n'a été maître du collapsus hémodynamique ; l'évolution biologique atteste l'existence d'un trou anionique important avec lactatémie supérieure à 20 mEq/l.

La vérification anatomique montre une nécrose hépatique massive, et des lésions rénales de tubulopathie aigüe anurique surajoutées à une glomérulo-hyalinose de Kimmelstiel et Wilson modérée ancienne.

Observation n°2 (Figure 1) :

LANG... Eugénie, femme de 84 ans, diabétique connue, hospitalisée depuis 3 semaines pour un état fébrile.

Une bactériémie à colibacilles a été vérifiée et rapportée à une origine digestive en raison de troubles digestifs aigus ; il existe une anémie modérée normochrome, une pneumopathie subaigüe et un épanchement pleural où le colibacille n'a pas été retrouvé.

Le diabète, de reconnaissance récente, est bien contrôlé par l'administration de 2 comprimés par jour d'Insoral (soit 100 mg de Phenformine) qu'elle reçoit régulièrement depuis 60 jours ; l'état septicémique est traité par l'administration de Colimycine. Il n'y a ni amaigrissement récent, ni jeûne, ni alcoolisme reconnu ; la fonction rénale n'a pas été évaluée avec précision, mais l'azotémie est de 0,55 g/l et un bilan des électrolytes plasmatiques et de l'équilibre acido-basique pratiqué peu de jours avant l'accident aigu est jugé normal.

Après un mois et demi d'hospitalisation, s'installe brusquement au cours de la nuit une polypnée (fréquence 40 par minute), sans altération de la conscience, mais avec de vives douleurs abdominales et lombaires ; la tension artérielle est à 8,5 et le pouls à 104 par minute. Une anurie est alors constatée. L'électrocardiogramme montre de nombreuses extra-systoles, et un bloc de branche droit.

Il existe une acidose métabolique gravissime (pH 6,98), avec cétonémie modérée et une hyperlactacidémie à 25 mEq/l.

Une réanimation (sérum glucosé hypertonique, insuline, plasma et sang, administration de Mannitol hypertonique à 10%) est entreprise. La diurèse réapparaît (30 à 90 cm³ par heure), une amélioration nette clinique et biologique se manifeste : réduction de la polypnée jusqu'à 25 par minute, état hémodynamique plus stable, ascension progressive du pH, réduction de la lactacidémie à 7 mEq/l. Après 36 heures, une nouvelle aggravation survient, clinique (effondrement tensionnel) et biologique, et la malade décède.

La vérification anatomique n'a pas été pratiquée.

Observation n°3 (Figure 1) :

HUSS... Georgette, femme de 65 ans, diabétique connue, obèse, hypertendue, et présentant une insuffisance hépatique connue.

Le diabète a été découvert il y a 28 mois, et traité par 150 mg de Phenformine par jour.

Une réduction pondérale importante s'étale sur 2 ans, portant le poids de la malade de 87 à 47 kgs.

15 jours avant l'apparition de la complication aigüe, une insuffisance respiratoire aigüe a été constatée, rapportée à un oedème aigü du poumon avec crise de tachy-arythmie complète ; à cette occasion, la malade reçoit des corticoïdes, des diurétiques (Furosémide et Théophylline) et de la Digitaline.

La fonction rénale antérieure aux accidents n'est pas connue.

Cet épisode d'insuffisance respiratoire aigüe est en outre l'occasion d'un jeûne complet ayant duré de façon certaine au moins 48 heures.

Brusquement s'installe une polypnée (28 par minute), sans cyanose, avec un collapsus tensionnel (T.A. 11-7 chez une hypertendue habituelle) sans tachycardie.

La conscience est conservée.

L'examen retrouve une hépatomégalie déjà connue, sensible à la palpation, sans manifestation de complication viscérale majeure.

L'électrocardiogramme ne montre qu'une cupule digitalique avec allongement de l'espace PR, des signes de bloc de branche droit.

Les examens biologiques pratiqués le même jour, témoignent d'une acidose métabolique gravissime (pH à 6,90), une lactacidémie à 16 mEq/l, une glycémie à 1,35 g/l. Il existe une cétonémie modérée.

La malade est traitée par administration de plasma et de sang, d'alcalins (bicarbonate de sodium et Tham), de corticoïdes, d'insuline ; il y est bientôt adjoint de la Vitamine C à hautes doses et de la vitamine PP à hautes doses. On n'assiste à aucune amélioration clinique ou biologique et la malade décède en moins de 12 heures.

Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

Observation n° 4 :

COLL ... Renée, femme de 55 ans, diabétique connue présentant des troubles psychiques anciens et ayant été soignée pour un épithélioma du sein.

Le diabète est traité par 300 mg par 24 h de phenformine.

Il n'existe aucun antécédent connu d'éthylisme, ni d'amaigrissement récent, ni de jeûne aigü. La fonction rénale antérieure n'est pas connue.

La malade est admise en urgence dans un état de coma avec collapsus. Il s'agit d'un coma calme, la malade réagissant aux stimulations extérieures importantes, il existe une érythrose importante du visage, les extrémités des membres sont cyanosées avec une nécrose du bout des doigts, de la main gauche. La tension artérielle est à 5 cm de mercure. La malade est en anurie, sans signe de déshydratation, la respiration est ample et régulière à 24 par minute.

Il existe une acidose métabolique (pH à 7,02) avec cétonémie modérée, et lactacidémie à 10 mEq/l.

Un traitement comportant l'administration de bleu de méthylène (4 g/24 h), de l'Isopropyl-Adrénaline et des perfusions d'alcalins est entrepris. Une épuration extra-rénale par le rein artificiel est tentée sans succès, le débit sanguin étant insuffisant. La malade décède 8 heures après l'hospitalisation.

L'autopsie montre un foie de stéatose ; un piqueté hémorragique diffus des deux reins, sans infarctus viscéral et sans autres lésions viscérales majeures.

Sur un prélèvement de sang pratiqué avant le décès, la phenformine a été mise en évidence en quantité abondante mais non précisée.

Observation n° 5 :

MEH ..., femme de 56 ans, diabétique connue et atteinte d'une

pyélonéphrite chronique après de multiples interventions pour calculs coralliformes ; la clearance de la créatinine quelques mois avant l'accident aigu a été trouvée à 30 ml/mn. Il existe une diarrhée depuis plusieurs mois ; des vomissements à répétition ont précédé de peu l'installation de l'acidose lactique. La malade était traitée par 100 mg de phenformine par jour depuis plusieurs mois.

Hospitalisée en urgence pour un coma avec polypnée, elle est trouvée dans un état de détresse circulatoire (tension artérielle inférieure à 10 cm de mercure). La malade est anurique. Il n'y a pas de signe de déshydratation clinique importante. Il existe une acidose métabolique gravissime (pH 6,90) avec hyperlactacidémie à 17 mEq/l, sans cétonémie.

Une réanimation est entreprise comportant l'administration d'alcalins (Bicarbonate et Tham), une insulinothérapie à fortes doses et une corticothérapie par voie veineuse à fortes doses.

La malade décède au bout de 8 heures sans aucun signe d'amélioration clinique et biologique ; cette courte évolution a été marquée par la survenue de plusieurs crises d'extra-systoles ventriculaires.

La vérification anatomique n'a pas été pratiquée.

Observation n° 6 (Figure 1) :

ABI... Julie, femme de 65 ans, dont le diabète est connu depuis 15 ans. Elle a été traitée de façon régulière par l'administration de 42 unités d'insuline I.P.Z. de Metformine (4 comprimés) et de Glucidoral (2 comprimés par jour).

Ce traitement a été remplacé 10 jours avant l'installation de l'accident aigu par la prise de 150 mg de phenformine par jour.

Un régime hypocalorique a également été institué.

Des examens biologiques pratiqués avant les accidents aigus attestent de l'insuffisance rénale (élimination de la P.S.P. 16 % en 70' ; créatininémie 12 mg/l ; azotémie 0,75 g/l).

En 10 jours, la malade maigrit de 2 kgs, des vomissements importants et de la diarrhée surviennent pendant 3 jours.

On constate alors une anurie et un collapsus grave, avec polypnée importante. La malade n'est pas deshydratée ; l'examen de l'abdomen n'est pas en faveur d'une lésion intra-abdominale d'ordre chirurgical.

L'électrocardiogramme montre une sus-dénivellation du segment ST.

Une acidose métabolique importante est présente (alors qu'un bilan biologique pratiqué quelques jours avant l'accident métabolique était normal) avec cétonémie modérée et lactacidémie à 7,7 mEq/l.

La malade est traitée par des substituts du plasma (plasmagel), une perfusion de Bleu de Méthylène (4 g/24 h) et la mise en route d'une perfusion de Mannitol hypertonique à 10%, associé à du Métaraminol et à une insulinothérapie par voie veineuse. La malade décède en 26 heures.

La vérification anatomique n'a pu être pratiquée.

Observation n° 7 :

BOT... Paul, homme de 58 ans, cirrhotique dont le diabète est connu depuis 1952 et traité par administration de Chlorpropamide (1 comprimé) et de Phenformine (100 mg/24 h). Le malade présente une rétinopathie diabétique, une artérite chronique des membres inférieurs et une insuffisance rénale chronique (clearance de la créatinine 68 ml/mn, azotémie 1g/l), avec albuminurie.

L'existence d'oedèmes a conduit à lui administrer de la Furosémide dans les jours précédant l'accident.

En outre, depuis 3 jours le malade jeûne, présente des vomissements importants et de la diarrhée.

Brusquement survient un collapsus (tension artérielle à 8-3) avec agitation anxieuse et hypothermie à 35°.

Le malade est anurique et ne présente pas de signe de déshydratation clinique. A l'admission, on constate une bradycardie extrême (30 par minute) et l'électrocardiogramme révèle un bloc auriculo-ventriculaire.

Le bilan biologique témoigne d'une acidose métabolique sévère (pH 6,85) avec une cétonémie modérée et lactacidémie à 12 mEq/l.

Une tentative d'épuration extra-rénale par le rein artificiel est rapidement interrompue par la survenue d'un arrêt cardiaque malgré l'administration de Tham, de sérum glucosé hypertonique associé à de l'Isopropine-Adrénaline et de Kayexalate, le malade décède en 12 heures, sans avoir présenté d'amélioration clinique et biologique.

2°/ SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINIQUES -(Tableau I)

Plusieurs traits sont retrouvés avec constance :

- un syndrome clinique d'acidose gravissime (polypnée). sans odeur acétonique de l'haleine est présent dans tous les cas dès les premières heures de l'hospitalisation,
- un collapsus cardio-vasculaire rapidement suivi d'anurie est également retrouvé dans tous les cas ; plusieurs fois le malade est arrivé à l'hôpital avec une tension artérielle supérieure à 10 ; un collapsus gravissime s'est installé inopinément après quelques heures alors même qu'une réanimation énergétique était commencée,
- l'absence de déshydratation est également un trait constant, vraisemblablement en rapport en particulier avec l'oligo-anurie précoce ; et dont la valeur distinctive (lorsqu'un coma acido-cétosique est discuté) ne nous paraît pas négligeable,
- de vives douleurs abdominales hautes et thoraciques d'allure sténocardique sont retrouvées dans plusieurs des observations ; elles ont été notées alors que le collapsus cardio-vasculaire était dans tous les cas installé ; ces douleurs n'ont jamais été associées à des manifestations électrocardiographiques d'ischémie ou de nécrose myocardique de thrombose artérielle viscérale aiguë, de pancréatite aiguë.

	polypnée	collapsus	anurie	coma	douleurs abd.	deshydratation	ECG	Tt ^x	survie	amélior. clin. biol
La.	+	+	+	+	x	0	BBD ex.syst	A.I.C	24 h	+ + +
Hu.	+	+	+	0	0	0	BBD	A.C	24 h	0 0 0
Co.	+	+	+	agité	+	0	anom st	B.EER A.	8 h	0 + +
Bo.	+	+	+	agité ^x	+	0	BAV	EER A	12 h	0 0 0
Ab.	+	+	+	agité	+	0	anom. st	BI	26 h	0 0 0
Ba.	+	+	+	+	0	0		AIC EER	60 h	+ + +
Mc.	+	+	+	+	0	0	ex. syst.	AIC	8 h	0 0 0
	x nécrose des extrémités	x tardif	x		x A : alcalins I : insuline C : cortisol			EER: épuration extra rénale B: bleu de méthylène		

TABLEAU I .- Acidose lactique : Tableau clinique et évolution

- . l'altération de la conscience a été inconstante et lorsqu'elle existait, de survenue tardive : un tableau d'agitation très anxieuse chez des malades encore conscients, exprimant à haute voix l'intensité des douleurs sténocardiques, est retrouvé dans plusieurs observations,
- . l'évolution s'est faite vers la mort dans tous les cas étudiés ici en un temps variable qui n'a pas excédé 72 heures. Une amélioration clinique et biologique a été observée dans 3 cas et paraît directement liée aux traitements administrés.

	La	Ba	Hu	Ab	Co	Bo	Me
Na ⁺ m Eq/l	150	132	142	140	138	138	140
K ⁺ "	4,5	5,4	4,3	4	6,2	6,3	6
Cl ⁻ "	104	96	90	91	103	98	104
CO ₃ H ⁻ "	5	5	5	10	4	6	5
Lactate ⁻ "	26	26,5	23	8	11	12	17
Pyruvate ⁻ "		0,35	2	0,30	0,20		0,56
Trou " *	45,5	36,4	51,3	43	38	40,3	37
Corps cétoniques **	++	0	+	++	+	++	0
pH	6,98	6,98	6,92	7,04	6,85	6,85	6,90
p _a CO ₂ mmHg		16				35	
p _a O ₂ "		95					
Glucose g/l	0,57	3,50	2,25	1,50	2,70	3,35	
Urée "	0,95	1,45	1,15	1,80	1	1,60	1,15
Hématocrite %	38	45	37	43	49	33	40

* Trou calculé : $(Na + K) - (Cl + Co_3H)$

** Semi quantitatif : Nitroprussiate

TABLEAU II

Acidose lactique : Etat du plasma

II - RESULTATS BIOLOGIQUES (Tableau II)

=====

1°/ UNE ACIDOSE METABOLIQUE GRAVISSIME AVEC HYPERLACTATEMIE (68)

L'acidose métabolique a pu être vérifiée dans les 7 cas et toujours trouvée intense (pH veineux entre 7,04 et 6,85 ; bicarbonates plasmatiques entre 10 et 4 mEq/l).

Une diminution franche de la PCO_2 a été observée (deux cas : respectivement 16 et 25 mm de mercure) et interprétée comme la conséquence de l'acidose (hyperventilation) (11, 25, 26).

Une hyperkaliémie est retrouvée 3 fois et paraît elle-même la conséquence de l'acidose et de l'anurie ; les kaliémies normales ou basses observées dans les 4 autres cas (avant tout traitement et en l'absence de déplétion massive par pertes digestives en particulier) peuvent paraître surprenantes compte tenu de l'intensité de l'acidose métabolique et de la coexistence dans tous les cas d'une oligo-anurie.

Le trou anionique calculé selon la formule $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + CO_3 H^-)$ est de 37 à 51 mEq/l ; l'existence d'une faible cetonémie 5 fois sur 7 ne suffit pas à rendre compte de ce trou anionique ; il est possible que les anions minéraux (sulfates et phosphates) non dosés ici interviennent pour une faible part dans la constitution de ce trou anionique.

Surtout, la lactatémie a été trouvée constamment franchement élevée de 8 à 26 mEq/l. La pyruvicémie dosée chez 5 malades a été trouvée à la limite supérieure de la normale.

La glycémie n'a été que peu ou pas élevée et dans un cas franchement abaissée : de 0,57 à 3,50 g/l ; cette élévation inconstante ou modérée de la glycémie contraste avec les hyperglycémies franches constatées dans les comas acido-céto-siques surtout en présence d'une insuffisance rénale aigüe oligo-anurique.

2°/ UNE PETITE CETOSE AVEC ELEVATION DES ACIDES GRAS LIBRES

Une cétose modérée, régressant rapidement après administration de l'insulinothérapie, a été trouvée 5 fois sur 7 ; elle paraît être l'expression de l'ébranlement adrénergique ayant

CD: COMA ACIDO . CETOSIQUE		$\bar{m} / 10$ cas				
AL: L'ACIDOSE LACTIQUE		2 obs. Hu et La				
HEURES de T [†]		0	2	4	6	8 h
GLYCEMIE g / l	C D	750	4,33	3,74	3,80	3,17
	A L	0,57	3,28	2,68	2,50	2,40
FFA $\mu E / l$	C D	1500	845	676	597	625
	A L	1290	480	370	330	300
GLYCEROL $\mu M / ml$	C D	0,342	0,233	0,242	0,229	0,249
	A L	0,380	0,180	0,134	0,178	0,119
GLUCAGON Pg / ml	C D	1580	1320	1260	1130	1028
	A L	4500	1500	1400	1200	—
SOMATOTROPE ng / ml	C D	6,5	12	3,9	2,5	2,2
	A L	12,6	16,7	16,7	12,3	9,7
CORTISOL $\gamma / 100$ ml	C D	108	92	92	83	81
	A L	77	76,5	66	173	—

TABLEAU III .- Comparaison de l'état des hormones de la glycorégulation dans le coma acido-cétosique (moyenne de 10 cas) et dans l'acidose lactique (2 cas).

pour conséquence une lipolyse. Cette cétose n'a pas l'intensité de celle rencontrée dans l'acido-cétose diabétique franche ; son principal intérêt pratique est le fait qu'elle risque d'induire en erreur en orientant vers une acido-cétose vraie (4, 7, 23).

3°/ L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

Une insuffisance rénale aigüe peut être affirmée dans tous les cas au vu d'une élévation rapide de l'azotémie. Cette insuffisance rénale aigüe paraît directement liée à la détresse hémodynamique ; dans tous les cas l'évolution a été trop rapide pour que l'anurie ait un retentissement hydro-électrolytique net (hémodilution en particulier).

4°/ EXPLORATIONS HORMONALES PARTICULIERES (Tableau III)

Chez un malade des prélèvements sanguins pratiqués avant tout traitement, puis toutes les deux heures, pendant 8 heures, ont permis une étude de la lipolyse (acides gras libres, glycérol libre) et de quelques hormones de la glycorégulation : hormone somatotrope, glucagon, cortisol. Dans le Tableau III, ces résultats individuels sont comparés à la moyenne des chiffres obtenus pour 10 cas d'acido-cétose diabétique étudiés de façon similaire.

Une lipolyse franche mais très rapidement résolutive existe dans l'acidose lactique (s'opposant à la correction beaucoup plus lente observée dans l'acido-cétose diabétique) ; la cortisolémie initialement très élevée reste élevée tout au long de l'évolution.

Il en est de même du taux de l'hormone somatotrope.

La glucagonémie initiale a été trouvée particulièrement élevée, s'abaissant ensuite pour rester à des valeurs toutes fois triples de la normale.

Cette dernière observation isolée en clinique humaine, nous paraît susceptible de rapprochement avec la démonstration d'une hyperglucagonémie induite chez le rat par une charge intra-péritonéale d'acide lactique ou de lactate de Na (3).

	Sexe	Age	Excès Pond	Diabète DBI	Autre Tt	Insuff. Rénale Chron.	Jeûne Aigu	Ethyl. Aigu	Insuff. Hépat.	Autre Facteur
La.	F	84	-	+	ins.					* 0
Hu.	F	65	-	+		+	+	+	+	* Δ
Co.	F	55	-	+						
Bo.	H	58	-	+	chlorop.	+	+	+	+	Δ
Me.	F	60	-	+		+				
Ba.	H	58	+	+		+	+		+	● Δ ■
Ab.	F	65	+	+		+	+			■
* Pneumopathie Δ Diurétiques ■ Cure d'amaigrissement o Bactériémie ● Intervention chir.										

TABLEAU IV .- Facteurs étiologiques cliniques dans les 7 cas d'acidose lactique étudiés.

III - ETIOLOGIE CLINIQUE

=====

L'analyse de l'étiologie clinique (Tableau IV) montre une nette prédominance pour le sexe féminin (6 sur 7) et la survenue élective après la cinquantaine.

L'acidose lactique est apparue comme intercurrente au cours d'une affection médicale deux fois (pneumopathie aigüe dont l'une accompagnée de bactériémie), au décours d'une intervention chirurgicale (cholécystectomie) une fois.

Une insuffisance fonctionnelle hépatique chronique était vérifiée dans les antécédents trois fois.

Parmi les thérapeutiques subies par les malades : une cure d'amaigrissement (avec perte de plusieurs dizaines de kgs) est retrouvée dans les semaines ou les mois précédant l'acidose lactique chez deux malades ; un jeûne aigü de 1 à 3 jours est retrouvé 4 fois. Des salidiurétiques avaient été administrés 3 fois.

Une intoxication alcoolique aigüe est retrouvée deux fois. Deux facteurs paraissent particulièrement importants par la fréquence avec laquelle ils sont trouvés (et le plus souvent associés entre eux) : la prise de phenformine pour le traitement du diabète (6 fois sur 7) ; une insuffisance rénale chronique (5 fois sur 7) et coexistant avec la prise habituelle de phenformine (4 fois sur 7).

	LACTATEMIE mEq/l	HEURES de T T	T. A.	pH	CO ₃ H ⁻ mEq/l	Corps cétoniques plasma l/l
Ha.	1,90	T 0	12 - 7	6,86	4	++++
So.	3,10	T 0	9 - 5	6,82	1	++++
Ta.	3,20	T 0	3 -	7,01	2	++++
Du.	1,0	T 0	8 - 6	6,95	9	++++
	1,14	T 5H	9 - 6	7,05	9	++
	1,30	T 15H	11 - 6	7,26	9	++
Se.	1,89	T 20H	10 - 6	7,43	27	0

TABLEAU V .- Lactatémie chez 5 sujets atteints d'acido-cétose diabétique

Discussion

Un certain nombre de problèmes pratiques et physio-pathologiques est soulevé par l'analyse de ces observations.

I - LES PROBLEMES PRATIQUES

=====

1°/ LA DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

Chez un diabétique connu, la constatation d'une altération de la conscience avec des manifestations cliniques et biologiques d'acidose, fait évidemment évoquer en tout premier lieu une acidocétose diabétique ; le caractère gravissime et rapidement évolutif de ce coma, l'absence de déshydratation, doivent faire penser à l'acidose lactique ; la présence en faibles quantités de corps cétoniques dans le plasma n'est pas un argument suffisant pour rejeter ce diagnostic ; le calcul du trou anionique et le dosage du lactate viennent alors confirmer un diagnostic que l'absence de réaction rapidement favorable à l'insulinothérapie forte rendait déjà extrêmement probable (2, 4, 19, 38).

Un problème concret est parfois posé par des diabétiques, arrivant en coma, avec détresse hémodynamique, oligo-anurie et des manifestations cliniques d'acidose, sans qu'on puisse dire d'emblée s'il s'agit d'une acidose lactique ou d'un coma acido-cétosique négligé, vu tardivement : des contrôles biologiques répétés montrent que la cétose n'élève que modérément (ou pas du tout) la lactatémie (Tableau 5) ; par notre expérience, jamais un coma acido-cétosique vrai ne s'est accompagné d'une hyperlactatémie suffisante pour faire discuter le diagnostic d'acidose lactique.

2°/ LES HYPERLACTACIDEMIES DES ISCHEMIES AIGUES

Il est bien connu maintenant que les ischémies aiguës, de membres en particulier, entraînent un tableau clinique et

PATIENTS ATTEINTS D'UNE ISCHEMIE AIGÜE DE MEMBRE					
OBSERVATIONS	LACTATEMIE mEq/l	PYRUVATEMIE mEq/l	pH		CO ₃ H ⁻
	Veineuse Artérielle	Veineuse Artérielle	Veineux Artér.	Artér.	Veineux Artér.
SAP...	9 2,5	0,17 0,13	7,29	7,40	25
SLI...	4,2	0,22			10
CHE...	6,5 6,5	0,25 0,24	7,19	7,22	27
FOU...	2 1,4	0,08 0,06	7,33	7,34	24 21
PAS...	4,5 3	0,15 0,10	7,38	7,34	19 17

TABEAU VI .-

Lactatémie, pyruvicémie, pH et CO₃H⁻ veineux et artériels pour 5 patients présentant une ischémie aiguë de membre. Les échantillons sanguins ont été prélevés au niveau des vaisseaux principaux du segment ischémié.

(Observations recueillies avec le Pr. Agr. J.M. CORMIER et présentées avec sa permission).

métabolique très spécial associant des troubles de la conscience, une acidose métabolique avec hyperkaliémie et rapidement une oligo-anurie et un collapsus (28) ; la lactatémie dans ces cas a été trouvée modérément élevée (Tableau VI).

3°/LES INTOXICATIONS

(par d'autres produits que la phenformine) entraînant une hyperlactacidémie :

Un certain nombre de toxiques est susceptible de causer un coma avec acidose et trou anionique élevé : Méthanol, Salicylès, Paraldéhyde, Ethylène-Glycol, Isoniazide
Ce type de problèmes à ce jour ne s'est pas posé dans notre pratique ; la plupart des malades étudiés ici avaient fait l'objet d'une recherche de toxiques dans les urines et le liquide d'aspiration gastrique.

I ACIDOSE LACTIQUE, DIABETE ET D.B.I

SERIE	ACIDOSES LACTIQUES	DIABETIQUES	D+INSUFF RENALE	D B I
TRANQUADA 1966	46	26	15	5
BERTRAND 1970	—	35	18	35
OBS PERS 1970	7	7	5	6

II ACIDOSE LACTIQUE ET COMAS METABOLIQUES DU DIABETIQUE

Expérience Clin. Diabète HOTEL - DIEU 1957 - 70	{	ACIDO . CETOSES 327 HYPER . OSMOLAIRES 19 ACIDOSES LACTIQUES 7(+2 probables)
--	---	---

TABEAU VII .-

Incidence de l'acidose lactique chez les diabétiques : ce tableau illustre le rôle étiologique possible de la phénformine et de l'insuffisance rénale ; l'acidose lactique reste une complication rare par rapport aux autres comas métaboliques du diabétique.

II - LES PROBLEMES DE PHYSIO-PATHOLOGIE

=====

1°/ QUELS SONT LA FREQUENCE ET LES MECANISMES POSSIBLES DES DIFFERENTS FACTEURS ELEMENTAIRES CONNUS ?

a/ le diabète :

Le Tableau VII résume la situation telle qu'elle ressort d'une analyse bibliographique et de l'expérience d'un service de diabétologie. Des antécédents personnels de diabète sont retrouvés chez les sujets en acidose lactique avec une fréquence supérieure à ce que voudrait la simple coïncidence. Par contre, si l'on considère une population de diabétiques, l'acidose lactique apparaît comme une complication rare par rapport aux accidents acido-cétosiques et même aux comas hyper-osmolaires.

La tolérance à une charge en lactate exogène a été trouvée légèrement diminuée chez les diabétiques (21) ; de même la lactatémie après exercice musculaire apparaît plus élevée chez le diabétique que chez le non-diabétique. La tolérance à une charge en lactate exogène au cours de la cétose diabétique elle-même est diminuée (61). Toutefois, la cétose diabétique n'élève pas l'hyperlactatémie d'origine endogène.

De même un jeûne complet de 48 heures chez des sujets obèses diabétiques ou non, n'entraîne pas d'élévation significative de la lactatémie au repos. (Tableau VIII).

Les mécanismes par lesquels la maladie diabétique pourrait entraîner une élévation considérable de la lactatémie n'apparaissent pas clairement actuellement (19).

b/ la phenformine :

Par contre la prise de phenformine apparaît comme un facteur déclenchant indiscutable ; (17, 20) la prise de cette drogue dans un but de traitement anti-diabétique pourrait justifier dans une certaine mesure de la survenue plus fréquente d'une acidose lactique chez les diabétiques.

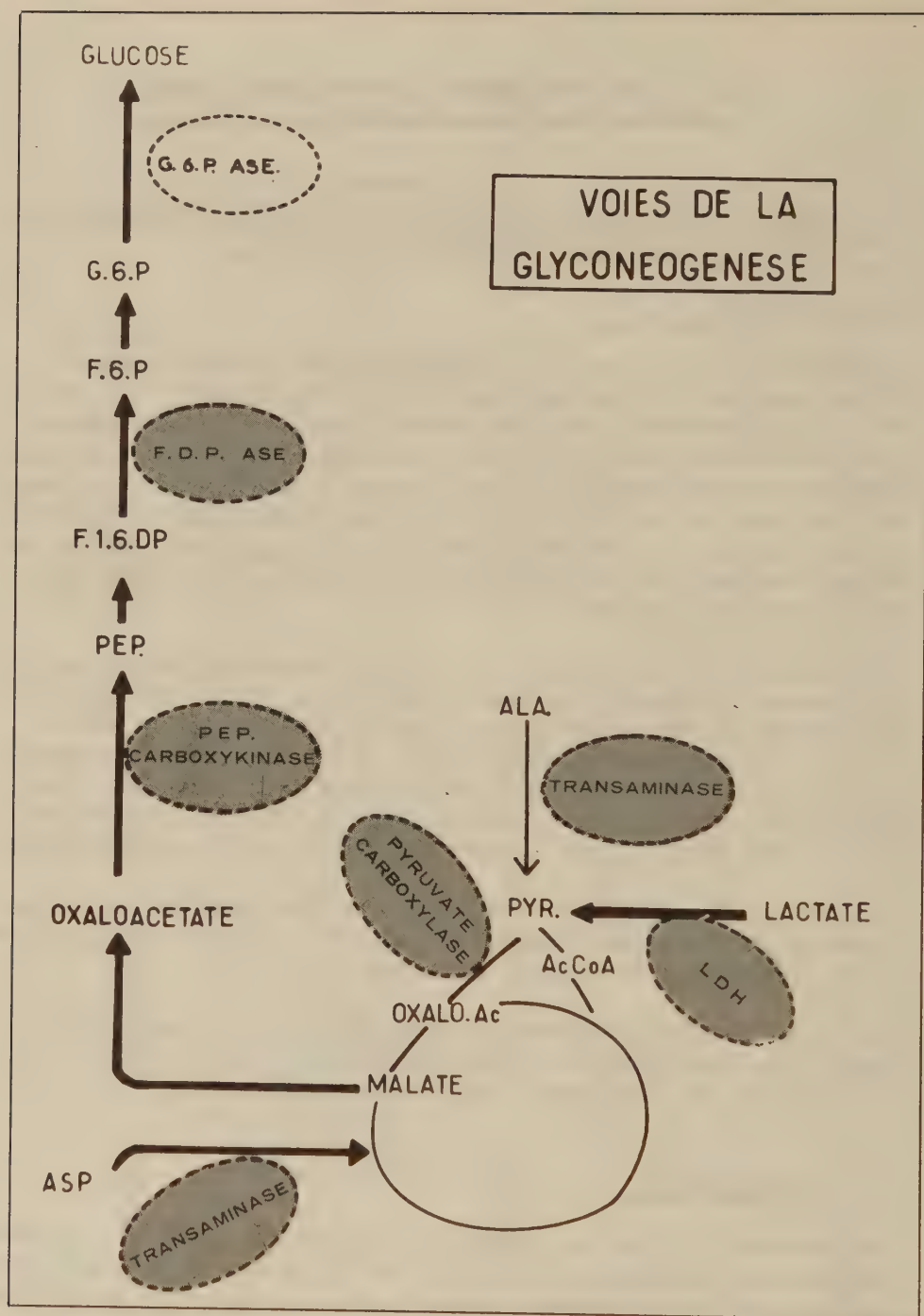


FIGURE n° 2 — La phenformine inhiberait la synthèse du glucose à partir du lactate et des amino acides glycoformateurs.

Les Tableaux IV et VII montrent la fréquence élevée avec laquelle la prise de phenformine à des doses thérapeutiques est retrouvée chez les sujets diabétiques ayant présenté une acidose lactique. Il existe des observations de sujets diabétiques ou non ayant absorbé dans un but de suicide des doses excessives de phenformine et chez qui est survenue une acidose lactique indépendamment de toute autre cause connue (20, 57).

La prise de phenformine à des doses non excessives par des sujets présentant une insuffisance rénale est également un facteur déclenchant fréquent (plus de la moitié des cas dans la série colligée par Bertrand, 5 fois sur 6 dans le groupe étudié ici) : il est actuellement démontré (35) que le métabolisme normal de la phenformine fait intervenir une élimination rénale prédominante ; des concentrations plasmatiques excessives de phenformine ont été trouvées chez des diabétiques insuffisants rénaux, traités par des doses normales de cette drogue (20, 57).

Il est actuellement non démontré (mais concevable) qu'une insuffisance rénale transitoire, organique ou non puisse également entraîner une élévation des concentrations plasmatiques en phenformine, jusqu'à des doses toxiques : la survenue des acidoses lactiques chez le diabétique traité par la phenformine, au décours d'une prescription abondante de diurétiques, ou après une insuffisance rénale aiguë par choc bactériémique, pourrait être un de ces cas particuliers.

Enfin, parmi les biguanides actuellement utilisés en thérapeutique, (phenformine, diméthyl-biguanide, butyl-ethyl-biguanide) seule la phenformine est actuellement considérée comme responsable du déclenchement de l'acidose lactique ; les particularités métaboliques liées à la présence d'un noyau phénol paraissent rendre compte de cette originalité (32).

Le mécanisme intime du déclenchement d'une acidose lactique par la phenformine paraît actuellement éclairci (29, 46) : aux concentrations thérapeutiques, la phenformine réduit ou inhibe la glyconéogénèse hépatique à partir de ses différents substrats (73, 46) (amino-acides, pyruvate, lactate) (Figure 2) ; la non-reprise par le foie du lactate d'origine

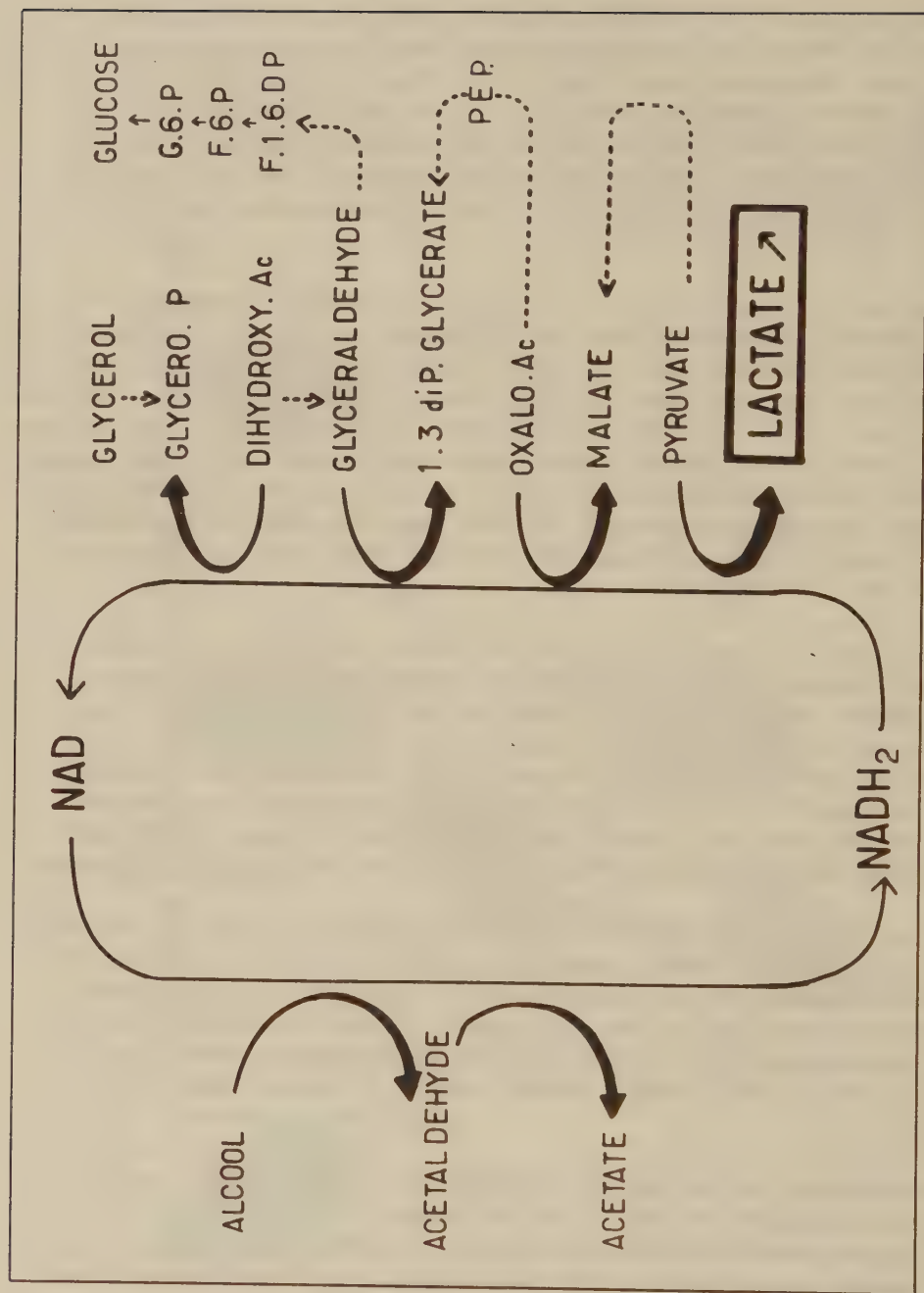


FIGURE n° 3 .- La modification du rapport NAD/NADH₂, induite par le catabolisme de l'alcool, inhibe en plusieurs points d'impact la glyconéogenèse.

périphérique est alors responsable de l'hyperlactatémie. Des travaux plus anciens font état d'une altération du catabolisme oxydatif du glucose avec hyper-production de lactate et de pyruvate par les tissus périphériques: ce mécanisme ne paraît pas rendre compte de l'effet anti-diabétique des biguanides aux doses thérapeutiques ; il est possible qu'à des concentrations toxiques (à la faveur d'une accumulation par insuffisance rénale) cette hyper-production périphérique intervienne de surcroît.

De toute façon, il n'est pas raisonnable actuellement de retenir l'hypothèse verbale d'une idiosyncrasie pour expliquer la survenue d'une acidose lactique au cours d'un traitement par la phenformine : l'accident apparaissant quelques jours à plusieurs années après le début du traitement.

La connaissance de ces notions conduit à des mesures simples et radicales :

- l'administration de phenformine à des sujets de plus de 50 ans, ou dont la fonction rénale est franchement altérée, doit être proscrite ;
- une exploration correcte de la fonction rénale (clearance de la créatinine) avant prescription de phenformine est donc nécessaire.

Devant une acidose lactique, installée, la recherche par l'interrogatoire de l'entourage d'une prescription de phenformine, et la recherche du produit dans le sang, doivent être systématiques.

Enfin, la notion d'une prise de phenformine par un sujet vu en acidose lactique doit être un argument supplémentaire avant même la caractérisation du produit dans le plasma pour entreprendre une épuration extra-rénale d'urgence.

c/ le rôle de l'intoxication alcoolique aigüe :

La Figure n° 3 illustre les mécanismes par lesquels l'alcool éthylique bloque la glyconéogénèse : les modifications du rapport NAD/NADH_2 induites par le catabolisme oxydatif de l'alcool, ont un effet négatif sur plusieurs des réactions métaboliques impliquées dans la glyconéogénèse : l'hyperlactacidémie des intoxications alcooliques se présente donc comme une accumulation d'acide lactique provenant de la péri-

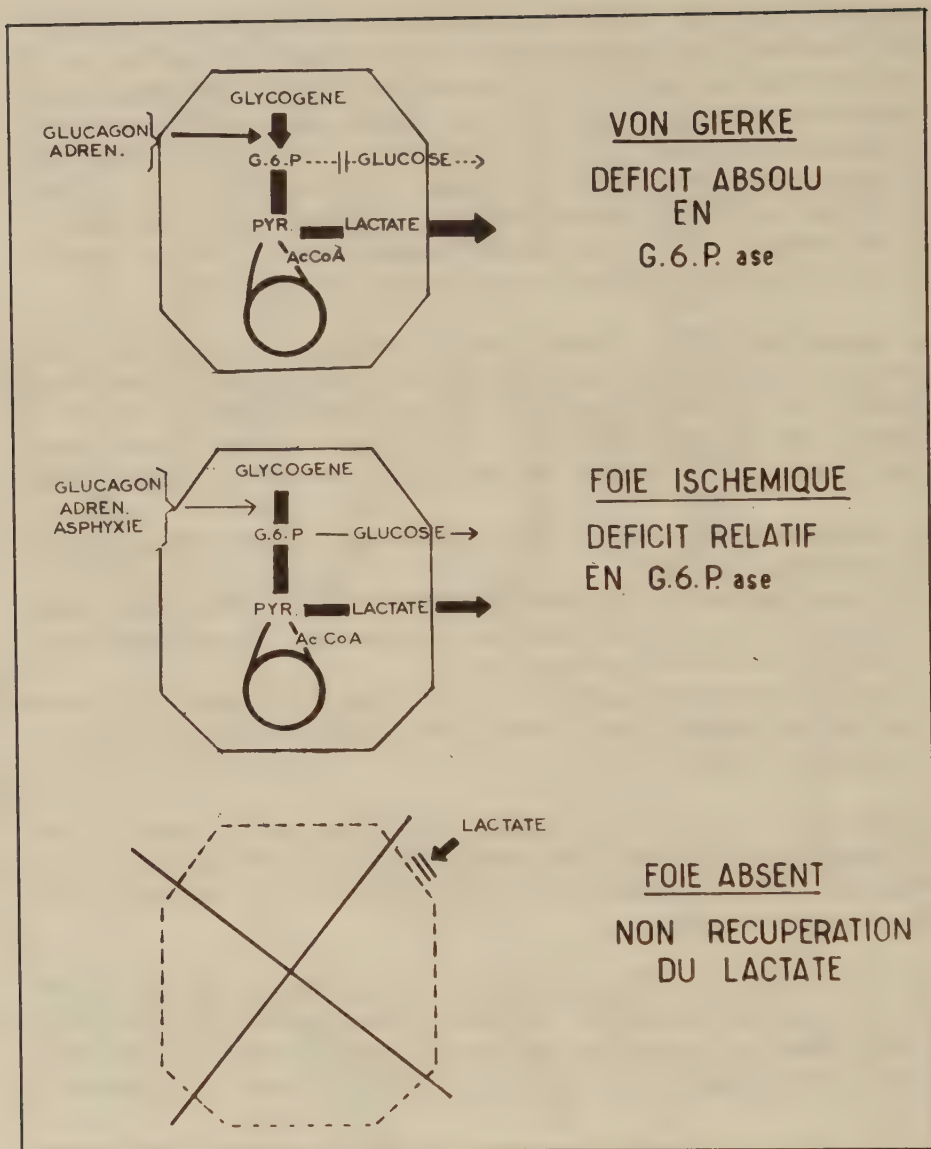


FIGURE n° 4

Les 3 types de lésions biochimiques ou anatomiques de l'hépatocyte pouvant contribuer à majorer la lactatémie.

phérie et non repris dans la glyconéogénèse hépatique (36, 41, 43).

d/ le rôle du jeûne :

Plusieurs observations d'acidose lactique survenue après plusieurs semaines de jeûne complet, ont été publiées (9, 18, 51 b). Le rôle éventuel d'un jeûne aigu de courte durée paraît difficile à déterminer, encore qu'un tel jeûne soit retrouvé dans 4 de nos observations. La situation de jeûne a été assimilée par certains (45) à ce qui se passe dans la glycogénose de type I (65) (carence en glucose 6-phosphatase) (Figure n° 4) après sollicitation de la glycolyse hépatique par le glucagon ou l'adrénaline. Il faut souligner qu'une hyperglucagonémie a été démontrée après jeûne de 3 jours ou davantage ; une glucagonémie extrêmement élevée a été mesurée dans un des cas étudiés ici (Tableau III).

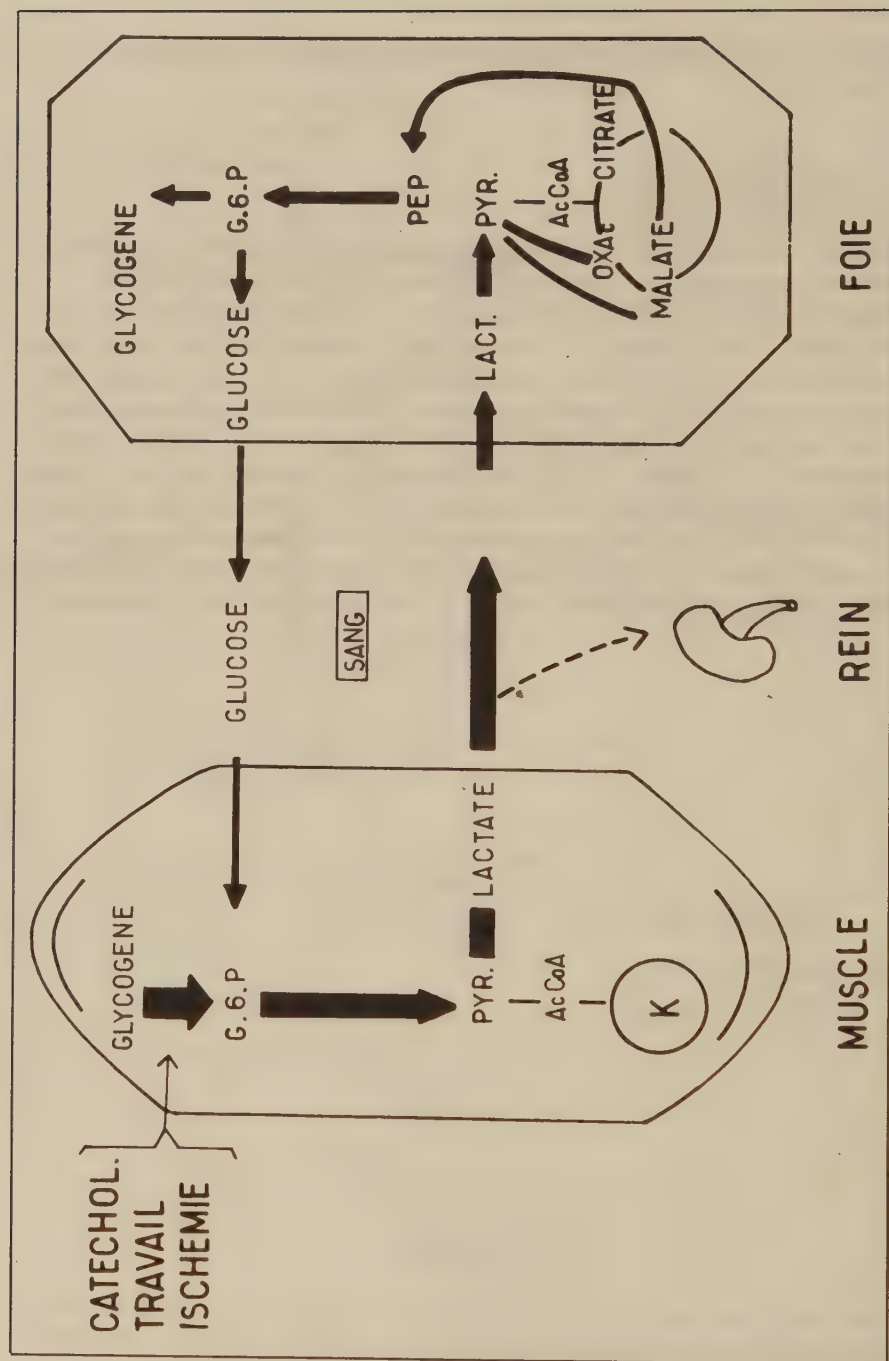


FIGURE n° 5 .- Le cycle de CORI

III - CONCEPTIONS D'ENSEMBLE

=====

1°/ BILAN DU LACTATE :

IMPORTANCE DE LA REPRISE HEPATIQUE DU LACTATE

L'acidose lactique se caractérise par un bilan positif en lactate et ion H^+ . Hyperproduction et insuffisance de reprise métabolique du lactate se combinent pour réaliser ce bilan positif (Figure n° 5).

L'hyperproduction relève de causes cliniques variées, dont beaucoup sont "banales" et ne s'accompagnent pas obligatoirement d'acidose lactique ; le mécanisme relève soit de l'insuffisante oxygénation tissulaire (asystolie, ischémie aigüe localisée ou non), soit, plus souvent, d'une intense glycolyse musculaire par décharge de catécholamines (choc bactériémique, collapsus en général, (54) réfrigération accidentelle (8, 64). A cette hyperproduction périphérique de lactate, une hyperproduction hépatique peut s'ajouter, dans des affections étroitement spécifiques (glycogénose de type I) ou dans le jeûne (45).

La non reprise métabolique du lactate par le foie (dans la glyconéogénèse) a un rôle déterminant (1, 55).

Alors que les facteurs d'hyperproduction périphériques sont variés, peuvent même manquer, et apparaissent contingents, l'altération hépatique est constante et nécessaire : de fortes charges en lactate (exo ou endogène) normalement résorbées par un foie normal, sont alors capables d'induire une acidose lactique. Cirrhose (48), ictère grave, nécrose hépatique, foie cardiaque sont des lésions hépatiques capables d'induire cette insuffisance de résorption du lactate. Une lésion hépatique "biochimique" peut être seule responsable : l'alcool éthylique, la phenformine, sont des agents bloquant la gluconéogénèse et par là responsables d'acidose lactique par accumulation, en dehors même d'une hyperproduction périphérique de lactate.

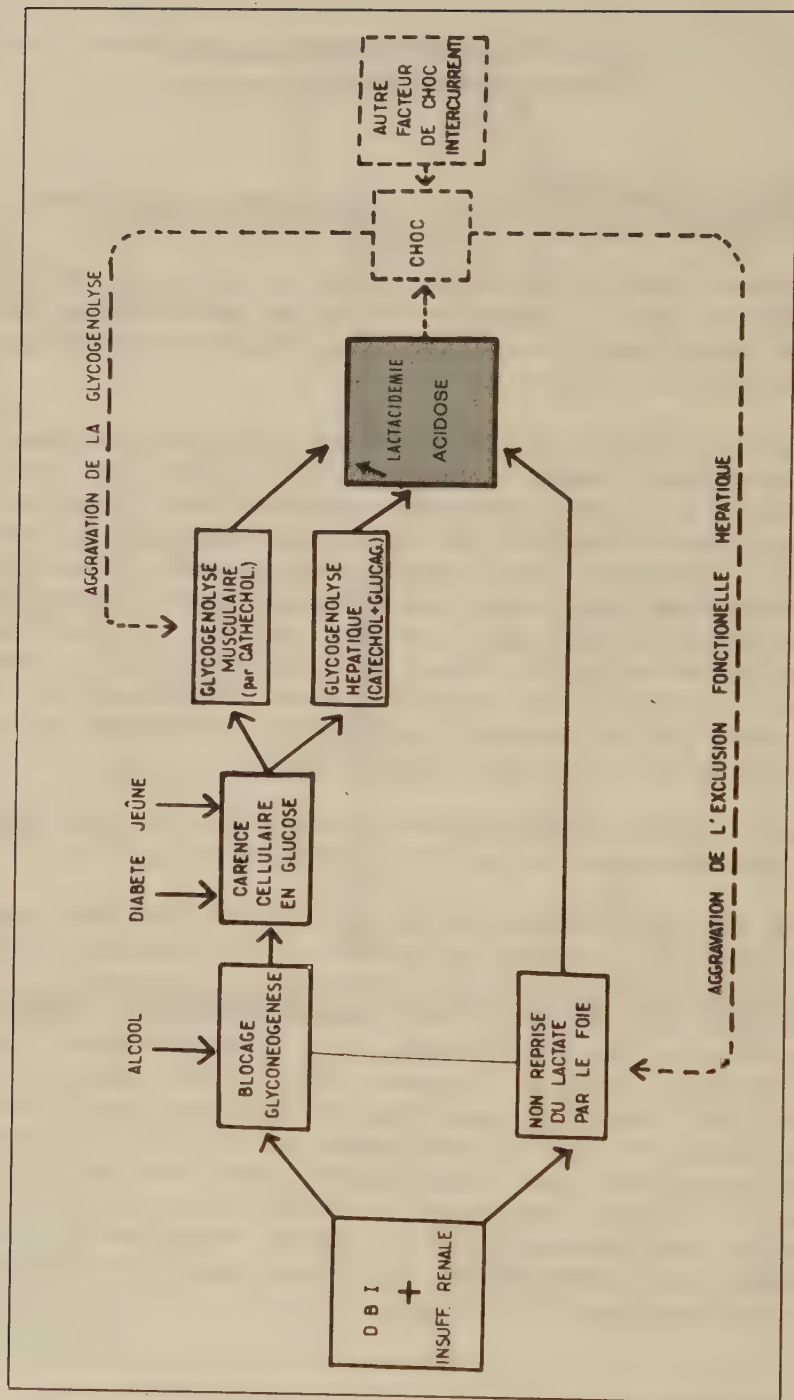


FIGURE n° 6 .- Conception proposée pour la genèse et l'entretien de l'acide lactique chez les diabétiques.

2°/ LA PLACE DE LA PHENFORMINE

Un traitement par la phenformine est retrouvé avec une fréquence élevée dans les antécédents des sujets diabétiques ayant développé une acidose lactique aigüe (51). Bien plus, des surcharges aigües en phenformine chez des sujets, diabétiques ou non, ont été la cause manifeste d'acidose lactique développée en l'absence de tout facteur d'hyperproduction de lactate (tentative d'autolyse) (20). Le mécanisme de l'effet hypoglycémiant de la phenformine fait intervenir de façon prédominante (peut-être exclusive) la réduction de la glyconéogénèse (46). Des concentrations sanguines excessives en phenformine sont en général présentes lorsque l'acidose lactique se développe, par ingestion excessive ou par réduction de l'excrétion rénale. L'élimination rénale prédominante de la phenformine apparaît comme l'explication du rôle quasi exclusif, parmi les biguanides, de la phenformine dans la réalisation d'une acidose lactique ; cette élimination rénale explique aussi le rôle de l'insuffisance rénale (chronique ou non) dans ce déterminisme (70, 35).

3°/ LE CERCLE VICIEUX :

ACIDOSE LACTIQUE - CHOC - ACIDOSE LACTIQUE

En présence d'un tel blocage de la principale voie métabolique (la lactaturie est quasi nulle) une hyperproduction d'acide lactique conduit rapidement à une acidose métabolique franche (Figure n° 6). Celle-ci à son tour paraît responsable de réactions secondaires aggravant l'hyperlactacidémie :

- au niveau des tissus périphériques, le collapsus et la décharge de catécholamines entraînée par l'acidose accroissent encore l'hyperproduction d'acide lactique (27, 33, 53, 54),
- le foie de choc est l'objet d'une exclusion hémodynamique plus ou moins étendue (10) ce qui réduit encore la reprise hépatique du lactate,
- enfin, une hypersécrétion de glucagon induite par l'hyperlactacidémie (et/ou la réaction adrénargique consécutive) (3) conduit à une glycogénolyse hépatique surajoutée.

Déductions thérapeutiques

I - L'INVENTAIRE DES MOYENS

=====

Un traitement coordonné devrait viser à réduire la production périphérique et à réamorcer la reprise métabolique du lactate par le foie (en même temps qu'une alcalinisation symptomatique permet de gagner du temps) (74, 75).

1°/ PARALLELE ENTRE ACIDO-CETOSE ET ACIDOSE LACTIQUE

Dans l'acido-cétose, il y a une acidose avec hyperproduction d'un anion métabolisable en partie éliminé par les urines ; le foie étant fonctionnellement présent, l'insuline permet de bloquer électivement l'hyperproduction de corps cétoniques.

Dans l'acidose lactique, l'hyperproduction d'ions H^+ est associée à celle d'un anion non éliminé dans les urines, vraisemblablement non repris par le foie ; on ne connaît pas d'agent médicamenteux ou hormonal capable de freiner électivement l'hyperproduction d'acide lactique, ou de réamorcer la récupération du lactate par le foie.

Dans ces deux situations pathologiques, le traitement symptomatique par les alcalins est insuffisant. L'essentiel du traitement de l'acido-cétose consiste à tarir la source des corps cétoniques (les corps cétoniques restants étant alors éliminés par les urines ou repris dans le métabolisme). Dans l'acidose lactique, il serait désirable de chercher à tarir la source d'acide lactique, c'est-à-dire de bloquer la glycogénolyse (par l'insuline et les agents bêta bloquants), de supprimer les raisons pharmacologiques de non reprise du lactate par le foie lorsqu'elles existent (épuration de la phenformine) et d'épurer le lactate en attendant de pouvoir restaurer la condition hémodynamique ou métabolique qui en permet la reprise par le foie.

2°/ LA FREINATION PERIPHERIQUE

A la différence de ce qui se passe dans le coma diabétique acidocétosique, on est actuellement peu armé pour bloquer la glucogénolyse musculaire : les agents B-bloquants (63) étant difficiles à manier en situation de collapsus grave, reste l'insulinothérapie (antiglycogénolytique) et la freination de la décharge de catécholamines endogènes par une prompte restauration d'une bonne condition hémodynamique.

3°/ L'IMPORTANCE D'UN DECHOQUAGE EFFICACE

La correction de la détresse hémodynamique est donc l'élément fondamental du traitement pour réduire la décharge de catécholamines (facteur de glycogénolyse) (16), réduire l'anoxie tissulaire, rétablir la contribution hépatique au métabolisme du lactate (14). Dans la mesure où une acidose métabolique intense est un facteur d'entretien de la détresse hémodynamique (54), la correction de l'acidose est donc un préalable thérapeutique nécessaire. Cette conception conduit à associer un remplissage vasculaire et une alcalinisation rapides (75) à l'épuration du lactate, des ions H^+ et éventuellement de la phénformine.

4°/ LA STIMULATION DE LA REPRISE DU LACTATE PAR LE FOIE

Elle est tout aussi aléatoire : les tentatives d'emploi du bleu de méthylène (69) (modificateur supposé du rapport d'oxydoréduction intra-hépatique dans le sens favorable à la disparition du lactate) s'avèrent peu efficace, sans doute à cause de l'exclusion circulatoire du foie et le blocage toxique de la glyconéogénèse. Les corticoïdes sont par ailleurs un stimulant puissant et vérifié de la glyconéogénèse à partir de divers substrats parmi lesquels le lactate.

Dans la mesure où l'acidose entretient le choc, et où l'impossible élimination du lactate en excès gêne la restauration des tampons extra-cellulaires, l'épuration extra-rénale de l'ion H^+ , du lactate, et les éventuels toxiques de la glyconéogénèse (alcool, phénformine) (28) apparaît alors comme l'un des éléments fondamentaux du traitement.

II - AVANTAGES DE L'EPURATION EXTRA-RENALE (E.E.R.) =====

L'épuration extra-rénale soustrait des ions H^+ et constitue donc un moyen très efficace d'alcalinisation. L'intérêt de la correction de l'acidose comme facteur de déchoquage paraît souligné par le succès, dans quelques observations (6) des épurations extra-rénales précoces sans épuration du lactate (liquide de dialyse péritonéale riche en lactate).

Dans les intoxications par la phenformine et/ou l'alcool éthylique, l'épuration extra-rénale rapide du toxique laisse espérer une restauration plus rapide de la glyconéogénèse hépatique.

Parmi les différents procédés d'épuration extra-rénale, la dialyse péritonéale paraît le meilleur car elle reste praticable alors même que le patient est en détresse hémodynamique grave (ce qui n'est pas le cas pour l'épuration par le rein artificiel) ; elle est dans une certaine mesure praticable hors d'un service hautement spécialisé (42).

Y a-t-il avantage à épurer l'anion lactate en même temps que les protons ? Si c'est bien l'ion H^+ (et non le lactate) qui est responsable de l'acidose, par ailleurs l'anion lactate se comporte comme un anion minéral en l'absence de foie métaboliquement actif ; il empêche donc par sa seule présence la reconstitution des systèmes tampon du plasma ; (le lactate n'est pas en effet éliminé par le rein (Tableau VIII)).

Aussi, paraît-il avantageux dans l'épuration extra-rénale en urgence, des acidoses lactiques humaines, de remplacer le liquide de dialyse communément utilisé (30 mEq/l de lactate) par un liquide sans lactate et contenant du bicarbonate (62), tel que ceux naguère utilisés (22). De tels liquides avaient été abandonnés en raison de la mauvaise conservation habituelle du tampon carbonate-bicarbonate et d'une stérilisation difficile.

Est donc proposée la préparation extemporanée et aseptique suivante :

- . sérum salé isotonique 1000 ml
- . sérum bicarbonaté isotonique 500 ml
- . sérum glucosé à 300 pour 1000, 4, 5 ml
- . $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$ (soluté à 100 mg/ml) 2 ml.

C'est un liquide semblable qui a été utilisé dans l'étude expérimentale (5).

	LACTATEMIE mEq/l	LACTATURIE mEq/l	CLEARANCE ml/mn calculée/3h
AM	1,47	0,38	0,11
CA	1,84	0,53	0,21
GA	1,21	0,36	0,07
CL	0,61	0,61	0,024
LE	1,20	0,61	0,07
DU	0,98	3,3	1,20
WU	0,71	0,38	0,61
RE	0,85	0,27	1,10
DA	1,35	0,50	0,31
REM	0,85	0,38	0,32
REB	0,98	0,50	0,18
AN	1,20	0,98	0,13
DAV	1,83	0,85	0,50
DJ	2,57	0,78	0,20
DU	1,72	0,50	0,20

TABLEAU VIII .- Lactatémie et clearance rénale du lactate chez 15 obèses diabétiques après un jeûne de 48 h.

III - CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

=====

L'évolution grave et rapide des acidoses lactiques en clinique, la notion d'un cercle vicieux entretenant et aggravant la situation, imposent la plus grande urgence dans l'institution du traitement. L'énergie et la coordination

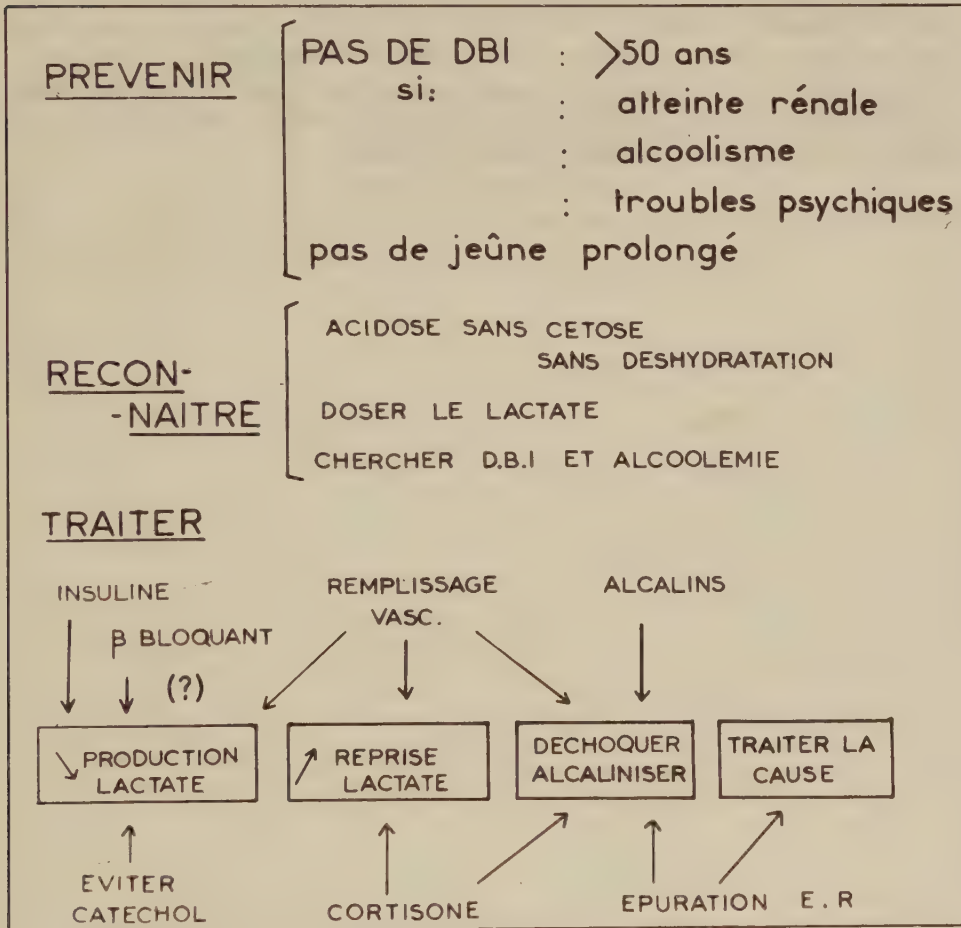


FIGURE n° 7

Propositions pour une thérapeutique physiopathologique de l'acidose lactique.

dans la réalisation du traitement ont fait la preuve de leur efficacité en ce qui concerne le traitement de l'acidocétose diabétique (2) : elles paraissent de rigueur ici aussi, en associant un déchocage (remplissage vasculaire) une dialyse péritonéale très précoce et continue, en association (ou non ?) avec l'insulinothérapie et les corticoïdes (Figure n° 7).

Une prophylaxie rigoureuse implique bien entendu d'éviter l'administration de phenformine aux sujets âgés, et aux insuffisants rénaux. Chez tous les sujets traités, des manifestations cliniques annonciatrices (asthénie, crampes musculaires) doivent être reconnus dans leur signification, et imposent alors le dosage de la lactatémie et éventuellement l'arrêt de la médication (12, 13).

DEUXIÈME PARTIE

Étude expérimentale du traitement des
acidoses lactiques par la dialyse péritonéale
chez le rat blanc.

Matériel et méthodes

L'expérimentation (°) a porté sur 150 rats blancs de 200 à 300 gr, à jeun depuis 6 à 42 h, anesthésiés à l'éther ou au nembutal (injection intra-péritonéale de 0,2 ml/100 gr, de nembutal à 1 gr/20 ml).

L'exercice musculaire a été obtenu par la méthode du tapis roulant d'Andrews (modifié par Clostre et Rambert (15)) : il s'agit d'un cylindre rotatif grillagé, avec un compartimentage qui facilite la contention des animaux (l'appareil utilisé pouvant en contenir 10). Ce cylindre est entraîné par un moteur électrique à l'aide d'une courroie et d'un jeu de poulies. Il est possible d'obtenir une gamme variée de vitesses de rotation du cylindre. En tenant compte de sa circonférence (1,35 m), un simple compte-tours permet d'apprécier la distance parcourue par les animaux.

L'hypothermie (8,24, 76) a été réalisée à l'aide d'une petite baignoire métallique dans laquelle est installé l'animal anesthésié (avec une carotide canulée pour les prélèvements sanguins). Il existe un système de vidange par un tuyau en caoutchouc. La température centrale du rat est mesurée par un thermomètre spécial rectal ou oesophagien. L'hypothermie est obtenue par eau-froide avec de la glace (généralement 30 minutes sont nécessaires pour faire descendre la température centrale de l'animal de 10°C); le réchauffement est obtenu par l'adjonction, après vidange, d'eau chaude renouvelée toutes les 10 minutes (30 minutes en moyenne sont nécessaires pour ramener la température centrale du rat à sa valeur initiale).

(°) Laboratoire de Physiologie, C.H.U. Cochin, Pr. J. Malmejac.
Nous remercions particulièrement, pour leur collaboration technique, Mme. E. Pidoux, Melle M. Hamar, Mme. L. Thieulart
Melle M-L. Ledru et Mme. N. Arous.

	VIFS	ANESTESIES PAR NEMBUTAL INTRA PERITONAL			
	To	T 15'	30'	60'	90'
pH m calculées sur les concentra- tions (H ⁺)	7,43	7,31	7,35	7,05	7,22
	7,38	7,24	7,29	7,27	7,25
	7,44	7,34	7,40	7,28	7,28
	7,16	7,18	7,24	7,22	7,15
	7,39	7,30	7,37	7,22	7,29
	$\bar{m} = 7,35$	$\bar{m} = 7,29$	$\bar{m} = 7,30$	$\bar{m} = 7,21$	$\bar{m} = 7,21$
1 + LACTATE mEq/l	2,8	1,3	1,6	4,6	2,1
	2	1,4	3,8	3	1,2
	1,7	1,3	2	2,4	1,1
	2,7	1,3	2,6	3,2	0,7
	5,2	1,1	2,5	1,4	3,2
	$\bar{m} = 2,88$ sem = 1,37	$\bar{m} = 1,78$ sem = 0,75	$\bar{m} = 2,30$ sem = 0,71	$\bar{m} = 2,65$ sem = 1,23	$\bar{m} = 1,60$ sem = 0,90
PYRUVATE mEq/l	0,068	0,102	0,113	0,363	0,229
	0,056	0,085	0,318	0,159	0,125
	0,034	0,090	0,147	0,091	0,113
		0,090	0,153	0,229	0,159
		0,085	0,136	0,215	0,159
	$\bar{m} = 0,052$ sem = 0,014	$\bar{m} = 0,11$ sem = 0,03	$\bar{m} = 0,174$ sem = 0,069	$\bar{m} = 0,212$ sem = 0,090	$\bar{m} = 0,157$ sem = 0,043

TABEAU IX .- RATS TEMOINS : DOSAGES SANGUINS
(rats vifs et rats anesthésiés au Nembutal I-P)

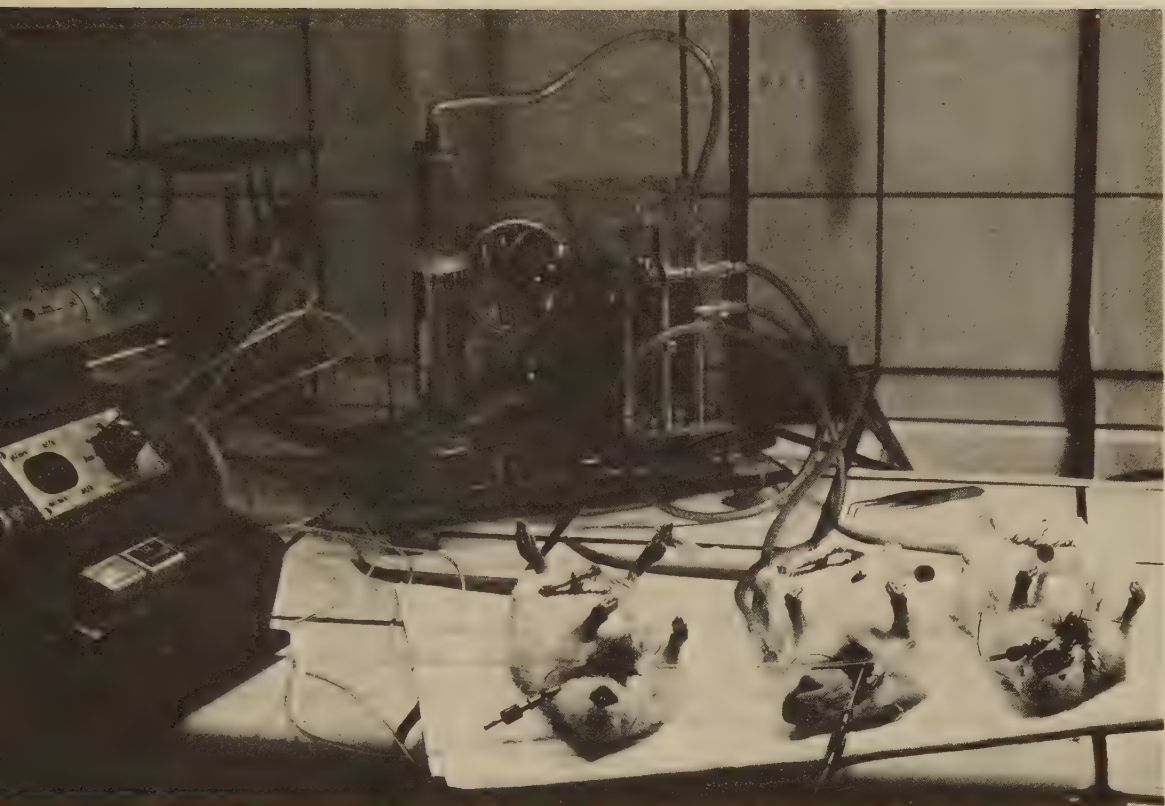


FIGURE n° 8

Protocole expérimental

Les perfusions I.V. continues ont été faites à l'aide d'une seringue de Braun à débit constant, les 3 cathéters étant reliés aux veines jugulaires canulées des 3 animaux. Ceux-ci sont trachéotomisés et reliés éventuellement à un respirateur artificiel, utilisant l'air ambiant, avec une fréquence fixe (40/min.) (Figure n° 8).

Quand une dialyse péritonéale a été mise en place, elle a été réalisée avec un cathéter en matière plastique, (Braunule L₁ G15). Le liquide de dialyse, préparé extemporanément (100 ml de sérum bicarbonate isotonique + 200 ml de sérum physiologique), est placé dans un bain-marie de 37°C,

- son pH est déterminé immédiatement après sa préparation,
- le volume injecté intra-péritonéal, à l'aide d'une seringue, est de 15 ml,
- le cycle de la dialyse est de 25 minutes,
- le retour du liquide est obtenu sans aspiration, par simple mise en déclive de la braunule.

Les paramètres étudiés ont été les suivants :

- pH, par un pH mètre 27 Radiometer (microméthode)
- L-Lactate et pyruvate, par la méthode enzymatique (Boehringer) adaptée au technicon (37, 60).

Ces paramètres ont été mesurés immédiatement après les prélèvements,

- soit dans le sang (1,2 ml, sur héparine, obtenu par ponction intracardiaque),
- soit dans un échantillon de liquide de dialyse (1,2 ml recueilli au moment où la moitié du liquide est revenu).

Des dosages témoins (Tableau IX) ont été pratiqués sur 15 rats, 5 vifs (T₀) et 10 anesthésiés au nembutal intra-péritonéal.

Tous les animaux ont été vérifiés anatomiquement (anatomie macroscopique et prélèvements hépatiques pour 15 animaux (°)).

(°) Nous remercions le Dr. Lemaigre, Laboratoire Anatomopathologie du C.H.U. Cochin.

Résultats

I - RECHERCHE D'UNE ACIDOSE LACTIQUE EXPERIMENTALE

La réalisation d'une acidose lactique expérimentale chez le rat a tout d'abord été recherchée par la combinaison de plusieurs facteurs connus pour favoriser l'acidose lactique humaine.

Une solution type a été préparée qui contient :

- . 8 mgr de phenformine (0,04 g/kg)
- . 3,5 ml d'alcool à 95°
- . 16,5 ml d'eau.

Les rats sont à jeun depuis un minimum de 24 h.

1ère SERIE

Les animaux ont été chronologiquement soumis à :

- 1- un exercice musculaire pendant 1 heure (1,35 x 566 = 764,10m)
- 2- une anesthésie à l'éther
- 3- un gavage de 2 ml de la solution type (à l'aide d'une seringue montée avec une grosse canule courbe)
- 4- une ponction intra-cardiaque 30 minutes après le gavage.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
1	7,34	-	-
2	7,31	4,65	0,390
3	-	4,5	0,176
4	7,38	3,4	0,190
5	7,24	3,2	0,167

Donc : augmentation modérée du Lactate, mais pH stable (40, 44, 59).

2^e SERIE

- 1- gavage (2,5 ml de la solution type)
- 2- effort musculaire (1 h₂O, 1.163,70 m)
- 3- anesthésie à l'éther
- 4- prélèvement intra-cardiaque.

Résultats :

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
1	7,37	3,45	0,31
2	7,34	8,15	0,34
3	7,35	2	0,10
4	7,37	2,55	0,12
5	7,42	1,68	0,10

Augmentation modérée du Lactate, mais pH stable
(résultats identiques à ceux de la 1^{ère} série).

3^e SERIE

- 1- injection intra-peritonéale de 2 ml de la solution type
- 2- exercice musculaire (1 h, 800 m)
- 3- anesthésie à l'éther
- 4- prélèvement intra-cardiaque.

Résultats :

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
1	7,35	5	0,281
2	7,23	2,8	-
3	7,45	2,2	0,168
4	7,35	4,1	0,250
5	-	2,9	-
6	7,40	5	0,310
7	7,45	4,2	0,190
8	7,41	6,2	0,281
9	7,41	2,8	0,162
10	7,42	2,8	0,180

Augmentation modérée du Lactate avec pH stable.

4^e SERIE

- 1- injection intra-peritoneale de 2 ml de la solution type
- 2- anesthésie au nembutal
- 3- trachéotomie
- 4- isolement et pose d'une canule dans la carotide droite
(héparinisation et prélèvements sanguins par la carotide)
- 5- hypothermie
- 6- prélèvements aux T_0 , T_1 , T_2
(T_0 = après la canulation de la carotide
 T_1 = à la fin du refroidissement
 T_2 = à la fin du réchauffement).

Résultats :

	<u>temperature</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
T_0	33°C	7,32	1,79	0,08
T_1	21°C	7,04	0,9	0,10
T_2	33°C	7,19	2,45	0,21

Baisse du pH au refroidissement

augmentation modérée du Lactate au réchauffement (8, 24, 76, 3).

5^e SERIE

En associant les différents facteurs connus pour leur propriété de déclancher une acidose lactique en clinique humaine (phenformine, alcool, jeûne, exercice musculaire, hypothermie), il n'a été possible d'obtenir que des hyperlactatémies modérées, transitoires, sans acidose métabolique (ce qui, en fait, recoupe les précédentes tentatives rapportées dans la littérature (58)).

Aussi a-t-il paru plus expéditif de provoquer des charges en lactate endogène.

La méthode d'abord utilisée a été l'injection intra-péritonéale de 2,5 ml, soit de Lactate de Na (= 2,5 mEq de Lactate), soit d'acide lactique N (= 2,5 mEq de Lactate).

Les prélèvements intra-cardiaques sont effectués aux 15^e, 30^e, 60^e minutes.

Résultat :

1°/ Charge en Lactate de Na (2,5 ml)

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
A- T ₁₅	7,45	10	0,38
B- T ₃₀	7,65	7,8	0,37
C- T ₆₀	7,68	4,4	0,19

Donc : Hyperlactatémie franche - Alcalose métabolique (62).

2°/ Charge en acide d-l Lactique N (2,5 ml)

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
D- T ₁₅	7,06	11,66	0,36
E- T ₃₀	7,14	10	0,31
F- T ₆₀	7,10	-	0,29

Hyperlactatémie intense avec acidose métabolique.

Les 3 animaux sont morts rapidement (D au T₂₅, E au T₄₅, F au T₇₅).

A la vérification anatomique :

- il reste entre 0,5 et 1,2 ml de "liquide" intra-péritonéal,
- les foies sont semés de taches blanchâtres, d'aspect cautérisé,
- les faces antérieures des lobes hépatiques sont plus touchées par le processus qui apparaît comme la conséquence possible du contact direct entre le parenchyme hépatique et l'acide lactique injecté par voie intra-péritonéale,
- il faut cependant noter qu'il n'existe aucune autre lésion viscérale intra-abdominale (en particulier mésentérique, intestinale ou rénale), ce qui ne va pas dans le sens d'une lésion viscérale de contact mais fait discuter le rôle de la concentration en acide lactique par le foie jusqu'à une concentration toxique localement.

6^e SERIE

Pour éviter les inconvénients de l'injection intra-péritonéale, nous avons procédé à des injections intraveineuses "flash" d'acide d-l lactique.

Après anesthésie à l'ether, nous avons isolé et dénudé la veine dorsale de la verge.

Les résultats ont été les suivants :

1°/ injection I.V. de 2,5 ml d'acide d-l lactique N :

Il a été observé, pratiquement instantanément, une destruction de la paroi veineuse. L'animal est mort à la fin de l'injection. A l'autopsie, les viscères intra-thoraciques et intra-abdominaux sont intacts sauf le foie, siège d'ilôts de nécrose blanchâtres et disséminés.

2°/ Un tableau et des constatations identiques ont été observés après l'injection I.V. de 2,5 ml d'acide lactique 0,1 N .

3°/ Injection I.V. de 2,5 ml d'acide lactique 0,01 N :

Un prélèvement intra-cardiaque est pratiqué 15 minutes après

l'injection : pH = 7,21 .
Lactate = 5,4 mEq/l
pyruvate = 0,16 mEq/l.

L'animal a été sacrifié et vérifié : aucune lésion n'a été constatée ; en particulier, le foie est macroscopiquement normal.

4°/ Injection I.V. de 1,5 ml d'acide lactique 0,05 N :

Un prélèvement intra-cardiaque est pratiqué aux 30^e, et 60^e minutes.

	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
T ₃₀	7,18	1,6	0,08
T ₆₀	7,09	1,8	0,11

L'animal est mort au T₆₅ dans un tableau d'acidose (polypnée à 70/min.) et collapsus mais sans hyperlactacidémie.

A l'autopsie, le foie est uniformément pâle, sans lésion macroscopique.

7^e SERIE

Les injection I.V. "flash" d'acide lactique, à des dilutions évitant la mort instantanée de l'animal, ne sont donc pas suivies d'hyperlactacidémies durables.

Nous avons alors utilisé un appareil de Braun à 3 seringues permettant des perfusions I.V. continues, à débit constant, pour 3 animaux (généralement 1 témoin et 2 traités par dialyse péritonéale posée juste avant le début de la perfusion).

Dans cette série, le débit d'acide lactique 0,075 N est fixé à 0,5 ml/h.

7 manipulations de ce type ont été réalisées :

- 6 n'ont pas pu être retenues, les conditions expérimentales n'étant pas satisfaisantes : le débit de la perfusion était en effet trop faible et la veine jugulaire de certains des animaux était collabée puis thrombosée.
- une seule expérimentation de cette série s'est déroulée convenablement avec les résultats suivants :

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
<u>Rat A perfuse</u> <u>non dialysé</u>			
T ₃₀	7,18	9,55	0,34

mort au T₃₀

vérification anatomique : foie très pâle, exsangue.

<u>Rats</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
<u>Rat B perfusé</u>			
<u>dialysé</u>			
T ₃₀	7,37	3,66	0,18
T ₉₀	7,28	2,44	0,25
T ₁₂₀	7,20	13,30	-

sacrifié au T₁₄₀
vérification anatomique : R.A.S.

<u>Rat C perfusé</u>			
<u>dialysé</u>			
T ₃₀	7,31	3,33	-
T ₉₀	6,80	12,22	0,32
T ₁₂₀	7,03	8,66	-

sacrifié au T₁₄₀
vérification anatomique : R.A.S.

Le pH de départ du liquide de dialyse est à 0,13. L'évolution des paramètres mesures dans les liquides de dialyse a été la suivante : (cycles de 25 minutes)

<u>Cycles</u>	<u>pH</u>	<u>Lactate</u> mEq/l	<u>pyruvate</u> mEq/l
B ₁	7,41	3,44	0,22
B ₂	7,50	2,44	-
B ₃	7,43	4,11	0,27
B ₄	7,36	6,44	0,23
C ₁	7,38	2,44	0,29
C ₂	7,49	3,33	-
C ₃	7,14	2,44	0,056
C ₄	7,28	6,22	-

Ces résultats ont été jugés satisfaisants.

De leur analyse, il ressort en effet que :

1°/ le rat A (non dialysé) est mort dans un tableau d'acidose lactique vraie, rapidement fatale (80 minutes) avec un parenchyme hépatique macroscopiquement anormal (aspect ischémique).

2°/ Les rats B et C (traités instantanément par dialyse péritonéale) ont survécu.

Ils ont été sacrifiés pour apprécier l'état de leurs parenchymes hépatiques qui sont apparus normaux.

3°/ La comparaison des paramètres de A d'une part et de B et C d'autre part, montre que chez les rats dialysés il n'existe pas d'acidose métabolique et que les taux de lactate sanguin, bien que supérieurs à la normale, n'atteignent pas les valeurs retrouvées chez le rat non dialysé (3 fois plus).

4°/ La dialyse péritonéale a été efficace pour épurer les ions H^+ et les lactates puisque le pH du liquide de dialyse est passé en 2 heures de 8,13 à 7,28 et le taux de lactate épuré a atteint 6,44 mEq/l.

Ces résultats encourageants nous ont amené à développer l'expérimentation selon ce type de protocole, mais en le modifiant légèrement de façon à éviter les incidents précités (thromboses veineuses, d'où fuites le long du cathéter dues à cette contre pression).

II - ACIDOSE LACTIQUE EXPERIMENTALE

ET TRAITEMENT PAR DIALYSE PERITONEALE

42 animaux (Figure n° 8) sont perfusés à l'aide d'un appareil de Braun dont le débit en acide d-l lactique 0,1 N est fixé à 6 ml/h (c'est-à-dire 3 mEq/kg/h).

25 sont traités par une dialyse péritonéale avec un liquide préparé extemporanément (p. 56) et injecté à une température voisine de + 37°C.

Lactate, pyruvate et pH sanguins sont déterminés aux 15^e, 60^e et 120^e minutes à partir de sang total obtenu par ponction intra-cardiaque.

Lactate, pyruvate et pH des liquides de dialyse sont déterminés à la fin de chaque cycle (toutes les 25 minutes).

Les résultats sont donnés dans les Tableaux X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII et les Figures n° 9, 10 et 11.

Un tableau récapitulatif basé sur les moyennes des résultats se trouve dans la Figure n° 12 et le Tableau XIX.

Leur analyse montre que :

1°/ LES RATS PERFUSES NON DIALYSES sont atteints d'acidose lactique vraie, avec :

- acidose métabolique rapidement intense (pH à 7,16 à la 15^e minute, 6,99 à la 60^e minute, 6,98 à la 120^e minute),
- lactatémie franchement élevée (4,27 à + 13 mEq/l c'est-à-dire constamment et largement supérieure au triple des valeurs normales chez le rat),
- évolution gravissime puisque à la 120^e minute, sur 17 animaux, 9 seulement sont vivants (50%) et dans un mauvais état clinique et biologique.

2°/ LES ANIMAUX PERFUSES ET DIALYSES sont très nettement "protégés" au moins jusqu'à la 60^e minute (pH sanguin à 7,21 à la 15^e minute, 7,17 à la 60^e minute ; lactate sanguin à 4 et 5 mEq/l).

Dates	15'	30'	60'	120'
14/12	-	6,44	>13,33 +	-
18/12	1,8		1,11	0,55
22/12	8,66		>13,33	-
28/12	3,77		2,55	2,55
29/12	2,33		>26	>13,33
30/12	5,99		>13,33	>53
5/1	3,22		4,66	>13,33
6/1	2,8	3,9	-	>13,33
-	3,3	2,4	2,1	3,3
-	2,8	5	>13,33	>13,33
19/1	4		3,44	-
20/1	3		-	-
27/1	4,66		2,22	4,44
29/1	2,33		2	-
16/2	3,1		>13,33	-
18/2	7,77		-	-
22/2	9,22		-	-
	n = 16 <u>m = 4,275</u> Sem = 0,58	n = 14 <u>m = 4,467</u> sem = 0,84	n = 13 <u>m = 8,492</u> sem = 2,08	n = 9 <u>m = 13</u> sem = 5,34
PERFUSION D'ACIDE D - L (3 mEq / kg / heure) LACTIQUE				

TABLEAU X .- RATS PERFUSES - NON DIALYSES :
LACTATE SANGUIN (mEq/l)

Dates	15'	60'	120'
14/12	-	6,80	-
18/12	7,36	7,34	7,27
22/12	6,91	6,80	-
28/12	7,18	7,15	7,15
29/12	7,18	6,80	< 6,80
30/12	7,37	6,95	< 6,80
5/1	7,15	7,01	< 6,80
6/1	7,22	7,20	7,25
-	7,20	7,19	7,17
-	7,10	< 6,80	< 6,80
19/1	7,10	7,18	-
20/1	7,15	-	-
27/1	7,07	7,21	7,24
29/1	7,26	7,20	-
16/2	7,23	6,95	-
18/2	7,07	-	-
22/2	7,17	6,80	-
m calculées sur les Concentrations [H ⁺]	n = 16 $\bar{m}$ = 7,16	n = 15 $\bar{m}$ = 6,99	n = 9 $\bar{m}$ = 6,98
Perfusions d'Acide DL Lactique (3mEq/kg/heure)			

TABLEAU XI .- RATS PERFUSES - NON DIALYSES :
pH SANGUIN

Dates	15'	60'	120'
14/12	-	0,68	
18/12	0,17	0,11	0,11
22/12	0,38	0,21	-
28/12	0,45	0,33	0,34
29/12	0,11	0,18	0,32
30/12	0,45	0,51	0,36
5/1	0,12	0,34	0,22
6/1	-	-	0,53
-	0,068	0,12	0,22
-	0,068	0,60	0,60
19/1	0,17	0,113	-
20/1	0,272	-	-
27/1	0,136	0,134	0,056
29/1	0,113	0,092	-
16/2	0,198	0,863	-
18/2	0,555	-	-
22/2	0,522	-	-
	n = 15	n = 13	n = 9
	$\bar{m} = 0,257$	$\bar{m} = 0,325$	$\bar{m} = 0,314$
	sem = 0,046	sem = 0,074	sem = 0,063
Perfusion de d - l Acide Lactique (3mEq/kg/heure)			

- TABLEAU XII .- RATS PERFUSES - NON DIALYSES :
PYRUVATE SANGUIN (mEq/l)

Dates	15'	60'	120'
14/12 { B	-	-	-
{ C	-	-	> 13,33
18/12 { B	> 13	-	-
{ C	1,55	5,1	5,77
22/12 { B	6,66	2,7	2,6
{ C	4	3	5,6
28/12 { B	2,55	3,88	> 13,33
{ C	2,66	3,11	5,22
29/12 { B	2,55	-	> 26
{ C	2,44	4	-
30/12 { B	2,77	4	> 13,3
{ C	1,66	6,66	13,
5/1 { B	2,22	5,99	13
{ C	-	-	-
20/1 { B	3,8	3,1	10
{ C	3,8	1,44	5,2
27/1 { B	3,1	2,1	5,5
{ C	3,1	2,7	-
29/1 { B	2,1	-	-
{ C	4,44	2,55	9
16/2 { B	5,3	5,66	7,44
{ C	5,3	5,3	6,22
18/2 { B	5,1	5,88	7,44
{ C	-	-	-
22/2 { B	5,66	8,33	13,33
{ C	7,66	13,33	-
	n = 22 $\bar{m} = 4,08$ sem = 0,551	n = 19 $\bar{m} = 5,08$ sem = 0,735	n = 18 $\bar{m} = 9,75$ sem = 1,288
Perfusion d'acide d - l Lactique (3 mEq/kg/heure) Début simultané de la dialyse péritonéale (volume = 15 ml, clycle = 25')			

TABLEAU XIII .- RATS PERFUSES DIALYSES :
LACTATE SANGUIN (mEq/l)

Dates	15'	60'	120'
14/12 { B	-	-	< 6,80
{ C	-	-	< 6,80
18/12 { B	6,80	-	-
{ C	7,4	7,21	7,11
22/12 { B	7,20	7,18	7,24
{ C	7,12	7,24	7,05
28/12 { B	7,23	7,17	< 6,80
{ C	7,24	7,17	7,10
29/12 { B	7,37	6,80	6,80
{ C	7,34	7,25	6,82
30/12 { B	7,30	7,31	7,19
{ C	7,26	7,07	7,03
5/1 { B	7,23	7,05	6,80
{ C	-	-	-
20/1 { B	7,12	7,12	6,80
{ C	7,28	7,31	7,40
27/1 { B	7,21	7,36	7,33
{ C	7,27	7,28	-
29/1 { B	7,12	-	-
{ C	7,27	7,31	7,09
16/2 { B	7,33	7,33	7,19
{ C	7,26	7,21	7,35
18/2 { B	7,24	7,15	6,94
{ C	7,40	-	-
22/2 { B	7,21	7,17	6,98
{ C	7,11	7,06	-
$\bar{m}$ calculées sur les concentrations [H ⁺]	n = 23 $\bar{m} = 7,21$	n = 18 $\bar{m} = 7,17$	n = 18 $\bar{m} = 6,99$
Perfusion d'Acide D - L Lactique (3 mEq/kg/heure) Début simultané de la dialyse péritonéale (volume = 15 ml, cycle = 25')			

TABLEAU XIV .- RATS PERFUSES DIALYSES :
pH SANGUIN

Dates	15'	60'	120'
14/12 { B	-	-	0,35
{ C	-	-	0,68
18/12 { B	0,40	-	-
{ C	0,15	0,45	0,68
22/12 { B	0,45	0,13	0,12
{ C	0,37	0,21	0,17
28/12 { B	0,17	0,26	-
{ C	0,20	0,27	0,47
29/12 { B	0,10	0,15	0,18
{ C	0,10	0,20	-
30/12 { B	0,26	0,17	0,45
{ C	0,06	0,40	0,54
5/1 { B	-	0,34	0,45
{ C	-	-	-
20/1 { B	0,511	0,272	0,560
{ C	0,318	0,080	0,215
27/1 { B	0,079	0,045	0,090
{ C	0,056	0,068	-
29/1 { B	0,125	-	-
{ C	0,351	0,090	0,255
16/2 { B	0,215	-	-
{ C	0,511	-	-
18/2 { B	0,238	0,351	0,680
{ C	-	-	-
22/2 { B	0,181	0,340	0,680
{ C	0,295	0,680	-
	n = 21	n = 18	n = 16
	$\bar{m} = 0,25$	$\bar{m} = 0,250$	$\bar{m} = 0,413$
	sem = 0,029	sem = 0,037	sem = 0,052
Perfusion d'acide d - l Lactique (3 mEq/kg/heure) Début simultané de la dialyse péritonéale (volume = 15 ml, cycle = 25')			

TABLEAU XV .- RATS PERFUSES DIALYSES :
PYRUVATE SANGUIN (mEq/l)

Dates	1	2	3	4	5
14/12 { B	2,44	6,44	5,88	5,66	5,66
14/12 { C	3,55	5,88	5,33	5,55	4,88
18/12 { B	2,7	2,22	-	-	-
18/12 { C	1,11	1,33	2,7	2,7	3,55
22/12 { B	3,2	2,8	1,8	1,44	2,1
22/12 { C	5	6	2,2	4,1	4,4
28/12 { B	1,44	2,11	2,33	4,44	1,77
28/12 { C	1,88	2,22	2	3,77	2,11
29/12 { B	1,55	2,55	3,11	5	
29/12 { C	1,44	1,11	1,55	3,55	5,55
30/12 { B	2	1,66	2,11	4	5,11
30/12 { C	1,11	2,77	3,11	3,22	3,11
5/1 { B	1,33	1,44	3,44	3,88	5,33
5/1 { C	-	-	-	-	-
20/1 { B	2,55	1,33	1	1,22	2
20/1 { C	2,44	0,66	0,55	0,55	1,38
27/1 { B	2,44	1	0,77	1,33	1,55
27/1 { C	1,66	0,66	1	2,7	-
29/1 { B	2,55	-	1,44	1,11	-
29/1 { C	1	0,44	0,44	0,77	-
16/2 { B	1,11	0,55	1,11	1,11	1,22
16/2 { C	0,55	1,33	1,11	1,66	1,22
18/2 { B	3,2	2	1,77	3,33	6,66
18/2 { C	2,11	2,11	5,88	-	-
22/2 { B	1,22	1,55	1,33	1,55	1,55
22/2 { C	2,66	5	-	-	-
	n = 25 <u>$\bar{x}$ = 2,104</u> sem = 0,184	n = 24 <u>$\bar{x}$ = 2,267</u> sem = 0,339	n = 23 <u>$\bar{x}$ = 2,266</u> sem = 0,315	n = 22 <u>$\bar{x}$ = 2,793</u> sem = 0,316	n = 19 <u>$\bar{x}$ = 3,179</u> sem = 0,303

TABLEAU XVI .- LIQUIDES DE DIALYSE : LACTATE (mEq/l)
(Volume = 15 ml, Cycle = 25')

Dates		1	2	3	4	5
14/12 { B	7,91	7,47	7,18	7,21	7,34	7,03
{ C		7,49	7,06	7,25	7,21	7,09
18/12 { B	7,84	7,29	7,28	-	-	-
{ C		7,54	7,51	7,29	7,17	7,11
22/12 { B	7,88	7,52	7,54	7,64	7,46	7,41
{ C		7,47	7,59	7,55	6,96	7,08
28/12 { B	7,85	7,53	7,58	7,39	7,17	7,28
{ C		7,57	7,51	7,41	7,29	7,31
29/12 { B	8,2	7,49	7,48	7,31	7,23	7,11
{ C		7,50	7,65	7,46	7,56	7,31
30/12 { B	8,04	7,51	7,58	7,54	7,56	7,37
{ C		7,58	7,39	7,28	7,35	7,18
5/1 { B		7,51	7,39	7,25	7,36	7,08
{ C	8,1	-	-	-	-	-
20/1 { B	7,84	7,51	7,46	7,51	7,28	7,46
{ C		7,60	7,57	7,60	7,57	7,54
27/1 { B	7,88	7,51	7,60	7,69	7,64	7,76
{ C		7,60	7,62	7,63	7,48	-
29/1 { B	7,93	7,51	7,42	7,50	7,62	7,58
{ C		7,61	7,68	7,67	7,58	7,64
16/2 { B	-	7,51	7,57	7,51	7,49	7,56
{ C	-	7,65	7,53	7,52	7,47	7,53
18/2 { B	7,75	7,65	7,76	7,52	7,57	7,47
{ C		7,69	7,35	7,33	-	-
22/2 { B	7,85	7,54	7,63	7,41	7,07	7,19
{ C		7,29	7,06	-	-	-
$\bar{m}$ calculées sur les concentrations [H ⁺]	n = 12 $\bar{m} = 7,88$	n = 25 $\bar{m} = 7,50$	n = 25 $\bar{m} = 7,44$	n = 23 $\bar{m} = 7,44$	n = 22 $\bar{m} = 7,33$	n = 21 $\bar{m} = 7,30$

TABLEAU XVII .- LIQUIDES DE DIALYSE : pH
(Volume = 15 ml, Cycle = 25')

Dates	1	2	3	4	5
14/12 { B	0,17	0,10	0,08	0,08	0,07
{ C	0,25	0,09	0,07	0,07	0,06
18/12 { B	0,11	0,09	-	-	-
{ C	0,20	0,14	0,11	0,10	0,14
22/12 { B	0,39	0,16	0,17	0,14	0,17
{ C	0,36	0,26	0,30	0,06	0,04
28/12 { B	0,30	0,37	0,18	0,03	0,01
{ C	0,24	0,43	0,22	0,25	0,10
29/12 { B	0,13	0,07	0,03	0,02	0,02
{ C	0,10	0,13	0,17	0,20	0,09
30/12 { B	0,28	0,21	0,17	0,30	0,20
{ C	0,17	0,12	0,03	0,03	0,02
5/1 { B	0,13	0,10	0,09	0,07	0,04
{ C	-	-	-	-	-
20/1 { B	0,261	0,142	0,170	0,090	-
{ C	0,227	0,142	0,113	0,090	0,250
27/1 { B	0,068	0,045	0,034	0,068	0,068
{ C	0,056	0,034	0,068	0,045	-
29/1 { B	0,125	0,102	0,079	0,068	0,090
{ C	-	0,102	0,147	0,125	0,102
16/2 { B	0,136	0,142	0,142	0,204	-
{ C	0,204	0,113	0,330	0,261	-
18/2 { B	0,272	0,113	0,227	0,229	0,090
{ C	0,272	0,113	0,056	-	-
22/2 { B	-	0,229	0,170	0,090	0,079
{ C	0,181	0,159	-	-	-
	n = 23 <u>m = 0,204</u> sem = 0,017	n = 25 <u>m = 0,147</u> sem = 0,015	n = 23 <u>m = 0,130</u> sem = 0,015	n = 22 <u>m = 0,110</u> sem = 0,017	n = 18 <u>m = 0,090</u> sem = 0,015

TABLEAU XVIII .- LIQUIDES DE DIALYSE : PYRUVATE (mEq/l)
(Volume = 15 ml, Cycle 25')

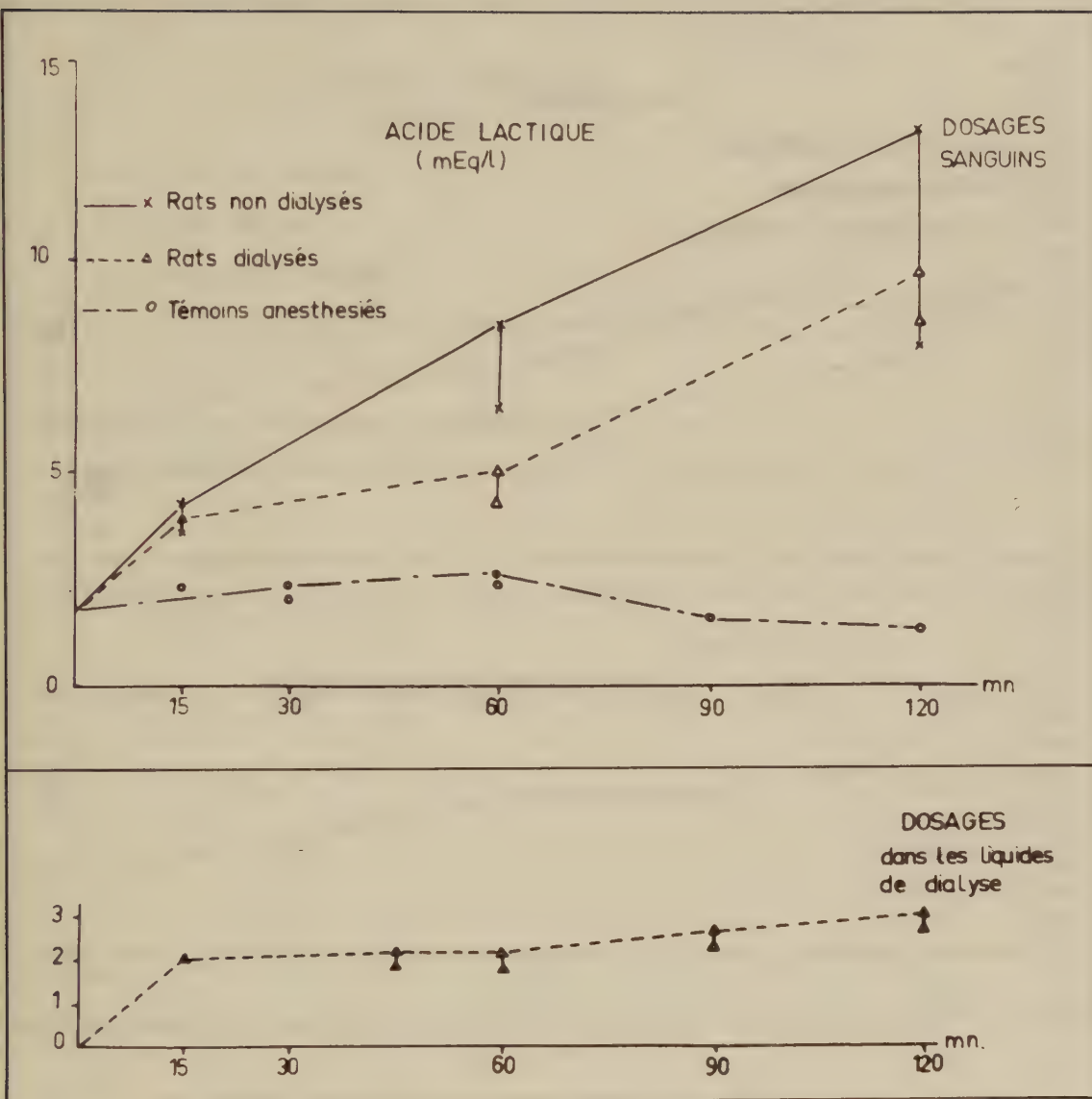


FIGURE n° 9 .- PERFUSION DE LACTATE ET DIALYSE :
LACTATE (mEq/l)

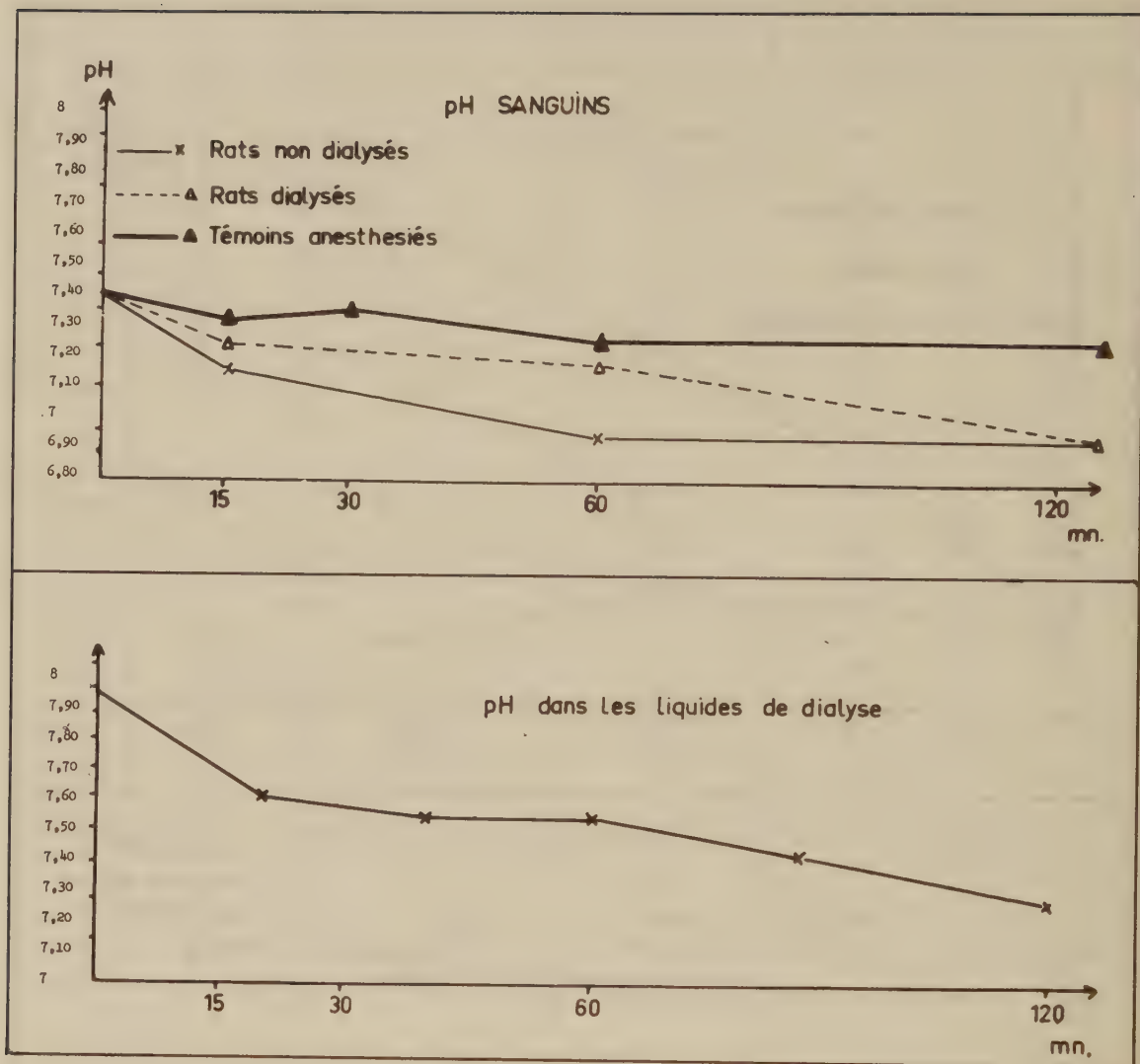


FIGURE n° 10 .- PERFUSION DE LACTATE ET DIALYSE :
pH

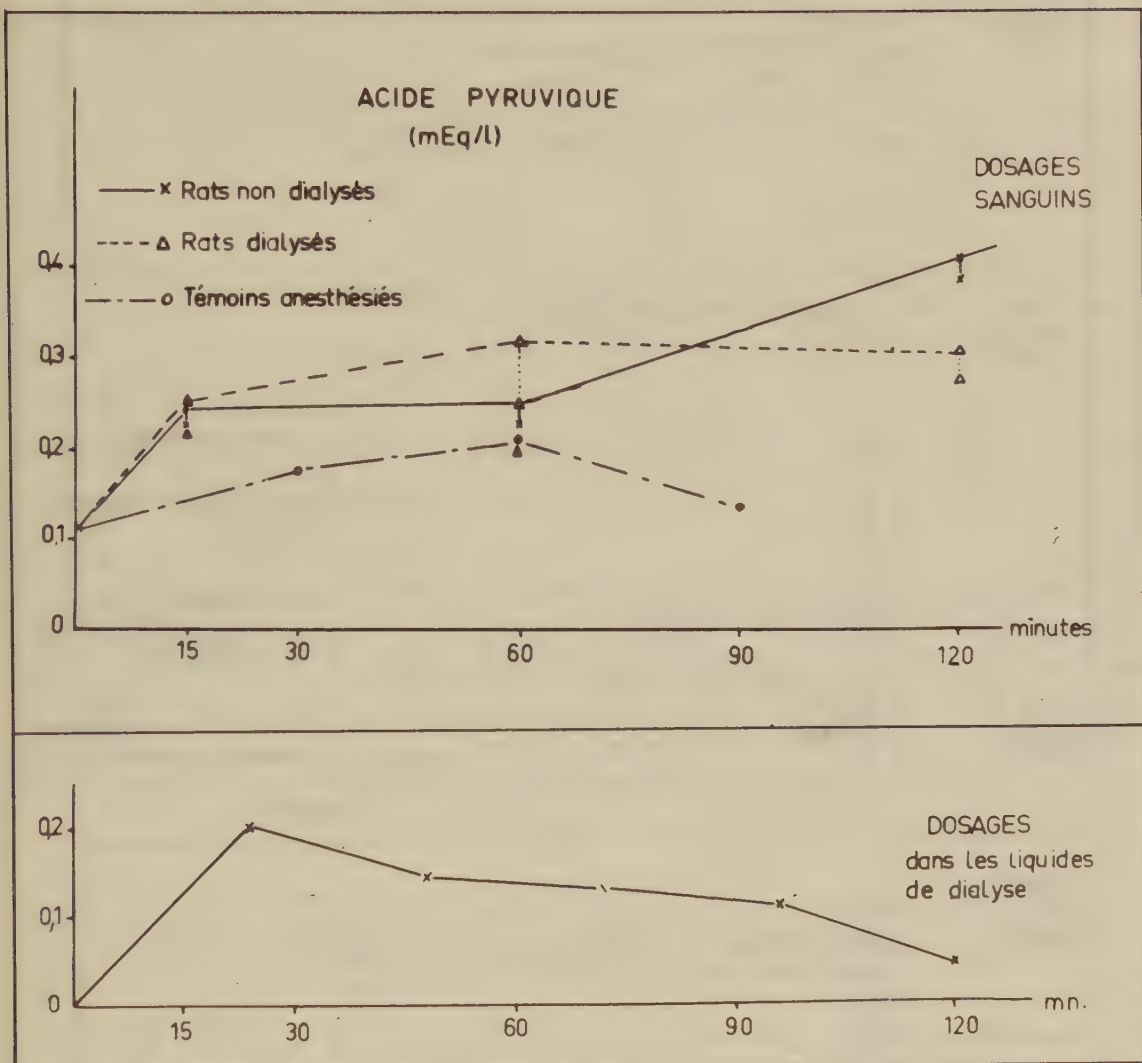


FIGURE n° 11 .- PERFUSION DE LACTATE ET DIALYSE :
PYRUVATE (mEq/l)

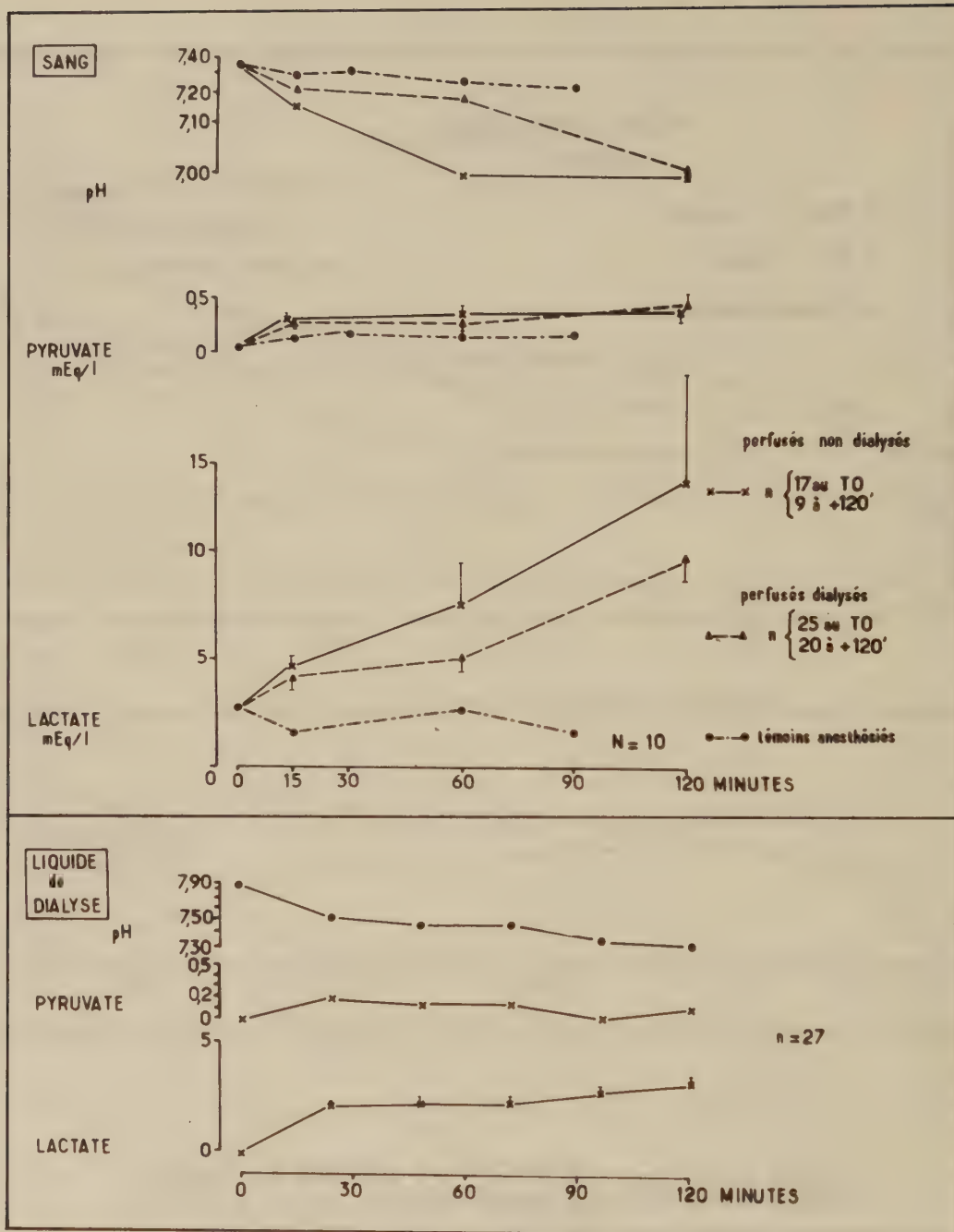


FIGURE n° 12 .- PERFUSION DE LACTATE ET DIALYSE :
RESULTATS D'ENSEMBLE

		n	To	15'	30'	60'	90'	120'	n
RATS TEMOINS (ANESTHESIES)	pH		7,35	7,29	7,30	7,21			
	Ac. Lactique mEq/l	10	2,88	1,78	2,30	2,65	1,60		10
	Ac. Pyruvique mEq/l		0,052	0,11	0,174	0,212	0,157		
RATS PERFUSES NON DIALYSES	pH			7,16		6,99		6,98	
	AL	17		4,275	4,467	8,492		13	9
	AP			0,257		0,325		0,314	
RATS PERFUSES DIALYSES	pH			7,21		7,17		6,99	
	AL	25		4,08		5,08		9,75	20
	AP			P,245		0,250		0,413	

TABLEAU XIX .- TABLEAU RECAPITULATIF
(moyennes de résultats)

A la 120^e minute, 20 animaux survivent sur 25 (80%) ; parmi les 5 décédés, 2 rats présentaient un accident en rapport avec la pose de la dialyse (1 déchirure vésicale, 1 perforation intestinale) pouvant à lui seul expliquer l'évolution mortelle.

3°/ L'ACTION DE LA DIALYSE PERITONEALE, sur l'épuration des ions H^+ et du Lactate, est attestée par la diminution du pH et par l'élévation des concentrations en Lactate du liquide de dialyse au cours du temps.

Toutefois, la brusque chute du pH sanguin et l'augmentation du Lactate sanguin à la 120^e minute pour les animaux dialysés, sont en faveur d'un bilan cumulatif positif en ions H^+ et en Lactate, donc d'un pouvoir épurateur inférieur à l'inondation exogène en ions H^+ et en Lactate (c'est-à-dire insuffisant dans ces conditions expérimentales).

4°/ UNE ETUDE ANATOMIQUE a été pratiquée pour tous les animaux perfusés, qu'ils soient ou non dialysés :

- MACROSCOPIQUEMENT, pour les rats perfusés NON dialysés, le parenchyme hépatique a un aspect constamment pathologique, très pâle, de type ischémique.

Chez les animaux dialysés, cette constatation a été faite 15 fois sur 25 et l'aspect ischémique du foie a semblé moins intense.

- MICROSCOPIQUEMENT, l'étude anatomo-pathologique des parenchymes hépatiques prélevés sur 15 animaux, a donné les résultats suivants :

Animaux perfusés non dialysés

" Dilatation des capillaires sinusoïdes surtout semble-t-il
" par de l'oedème. La coloration par le PAS montre une très
" importante disparition de la charge glycogénique. Celle-ci
" est d'ailleurs souvent nulle.
" Par ailleurs, les hépatocytes semblent présenter des al-
" térations dégénératives ; le cytoplasme présente fréquem-
" ment un aspect nuageux. (Ex. 458)"

" Aspect congestif du parenchyme hépatique marqué par une
" dilatation et une congestion des veines portes et sus-he-
" patiques et également par un état congestif de certains
" capillaires sinusoides, notamment dans les régions centro-
" lobulaires ; associée à cette congestion on note une mi-
" cro-vacuolisation des hépatocytes surtout du centro-lobule.
" La coloration par le P.A.S. montre une nette diminution de
" la charge glycogénique des régions centro-lobulaires et par-
" fois péri-portales. (Ex. 461) "

" Légère congestion du parenchyme hépatique dans le système
" veineux sus-hépatique ; le cytoplasme des hépatocytes pré-
" sente un aspect foncièrement granuleux.
" La coloration par le P.A.S. montre de multiples zones de
" diminution ou de disparition de la charge glycogénique, pa-
" raissant répondre le plus souvent aux régions péri-centro-
" lobulaires. (Ex. 468) ; "

" Aspect modérément congestif du parenchyme hépatique in-
" téressant le système veineux sus-hépatique et très légè-
" rement les capillaires sinusoides. Le cytoplasme des hépa-
" tocytes présente un aspect grossièrement granuleux.
" La coloration par le P.A.S. montre une disparition totale
" de la charge glycogénique. (Ex. 491) "

Animaux perfusés et dialysés

" Aspect congestif du parenchyme hépatique se manifestant
" essentiellement au niveau du système veineux sus-hépa-
" tique. Le cytoplasme des hépatocytes présente un aspect
" granuleux ; les noyaux conservent une structure normale.
" A noter la présence de quelques petits infiltrats inflam-
" matoires portaux, à cellules mononuclées.
" La coloration par le P.A.S. met en évidence une importante
" diminution ou une disparition de la charge glycogénique
" dans les régions péri-centro-lobulaires. Ailleurs la
" charge glycogénique est aussi plus ou moins diminuée.
" (Ex. 462) "

" Dilatation et congestion assez importantes des veines cen-
" tro-lobulaires et portales, associées à une congestion des
" capillaires sinusoides. Le cytoplasme des hépatocytes est
" grossièrement granuleux.
" La coloration par le P.A.S. montre une nette diminution
" de la charge glycogénique assez homogène. (Ex. 463) "

" Il existe une importante dilatation du système veineux
" portal et également veineux sus-hépatique ; les hépato-
" cytes présentent des altérations dégénératives évidentes,
" notamment dans les régions centro-lobulaires.
" La coloration par le P.A.S. montre une disparition très
" importante du glycogène. De larges zones parenchymateuses
" ont perdu totalement leur charge glycogénique. La substan-
" ce de certaines veines centro-lobulaires ou veines portales
" est plus ou moins P.A.S. + .
" Des grains P.A.S. + sont également retrouvés dans les ca-
" pillaires sinusoiïdes. (Ex. 459) "

" Importante dilatation veineuse porte et sus-hépatique ; les
" lumières vasculaires contiennent une substance d'aspect
" oedémateux plus ou moins eosinophile ; les capillaires
" sinusoiïdes des régions centro-lobulaires sont volontiers
" dilates et parfois congestifs.
" La coloration par le P.A.S. montre une disparition totale
" de la charge glycogénique. Quelques grains P.A.S. + sont
" retrouvés dans les capillaires sinusoiïdes dilates ou dans
" quelques veines centro-lobulaires également dilatées.
" (Ex. 460) "

" Parenchyme hépatique d'architecture normale ; le cytoplas-
" me des hépatocytes est occupé par de grosses granulations,
" témoignant vraisemblablement d'un processus dégénératif
" de leur cellules.
" La coloration par le P.A.S. met en évidence de multiples
" zones de diminution, de disparition de la charge glyco-
" génique ; ces zones claires répondent le plus souvent
" aux régions centro-lobulaires. (Ex. 485) "

" Bonne conservation de la structure du parenchyme hépati-
" que sur la coloration Standard ; à noter là encore la pré-
" sence de grosses granulations intra-hépatocytaires, mais
" sans altération du noyau.
" La coloration par le P.A.S. montre une très importante
" diminution ou parfois disparition de la charge glycogé-
" nique, en larges plages ne paraissant pas présenter de
" topographie préférentielle. (Ex. 486) "

" Sur la coloration Standard, il existe une légère congestion du territoire veineux sus-hépatique et de certains capillaires sinusoides. Le cytoplasme des hépatocytes est occupé par de grosses granulations.
" La coloration par le P.A.S. montre une très importante diminution ou disparition de la charge glycogénique, en larges plages non systématisées. (Ex. 487) "

" Aspect modérément congestif du parenchyme hépatique dans le système veineux sus-hépatique ; aspect grossièrement granuleux du cytoplasme des hépatocytes.
" La coloration par le P.A.S. montre une diminution de la charge glycogénique intéressant des petits groupes d'hépatocytes ; mais cette diminution est beaucoup moins importante que dans les spécimens précédemment examinés. (Ex. 489) "

" Aspect normal du parenchyme hépatique sur la coloration Standard.
" La coloration par le P.A.S. met en évidence une disparition totale de la charge glycogénique. (Ex. 490) "

" Parenchyme hépatique de structure normale sur la coloration Standard ; le cytoplasme des hépatocytes est grossièrement granuleux.
" La coloration par le P.A.S. montre une disparition totale de la charge glycogénique. (Ex. 492) "

" Parenchyme hépatique légèrement congestif ; le cytoplasme des hépatocytes présente un aspect plus ou moins grossièrement granuleux.
" La coloration par le P.A.S. montre une disparition totale de la charge glycogénique. (Ex. 493) "

" NB. : Cette disparition de la charge glycogénique sur tous les spécimens d'un lot de rats présente certainement une réelle valeur puisque la coloration par le P.A.S. a été effectuée en même temps que celle d'autres lots. "

(Dr. LEMAIGRE)

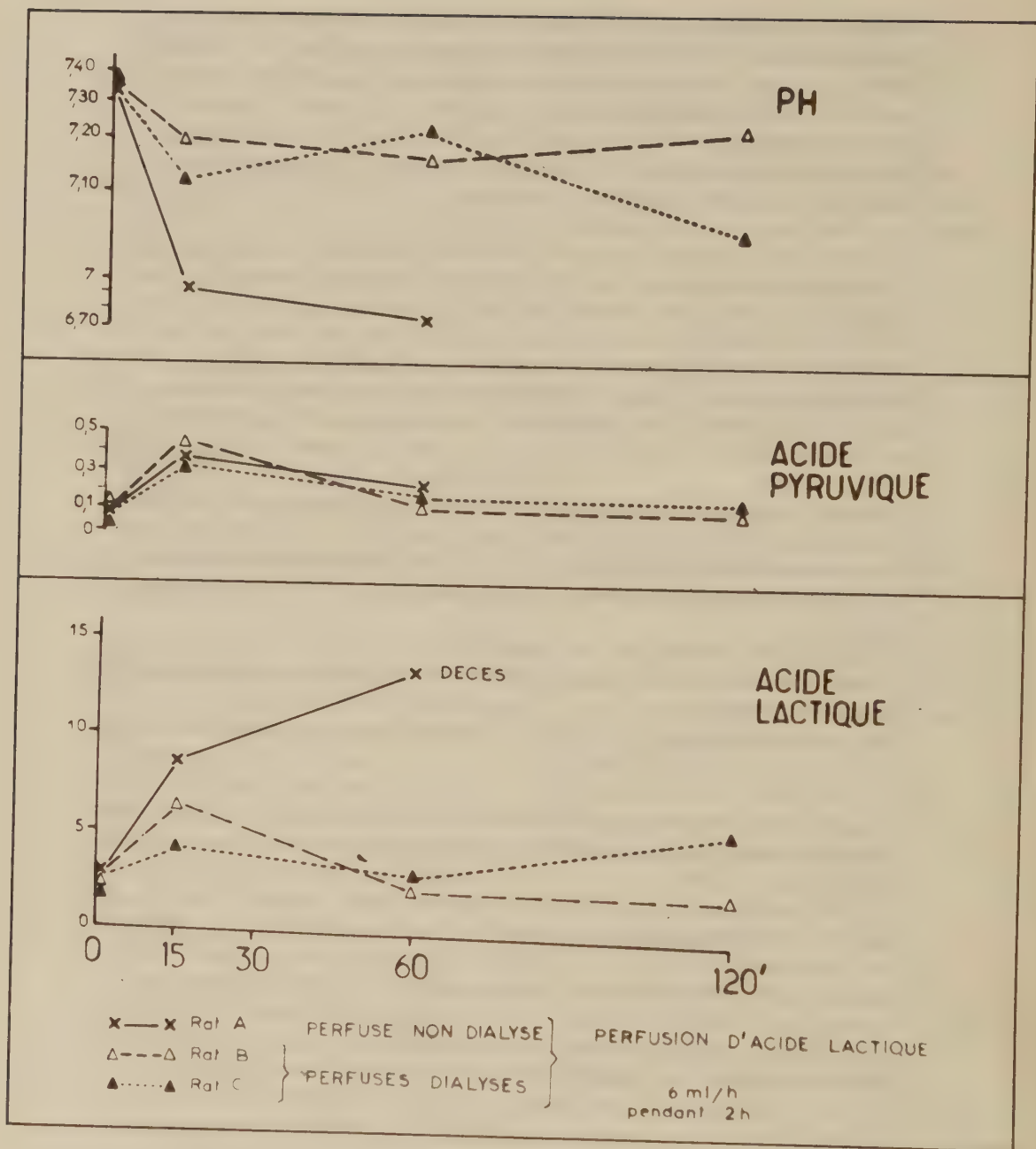


FIGURE n° 13 .- Expérience du 22 Décembre 1970

DOSAGES SANGUINS				DOSAGES DANS LES LES LIQUIDES DE DIALYSE						
RATS	15'	60'	120'		1	2	3	4	5	
A SANS DIALYSE	pH = 6,91	< 6,80		MORT au 170						
	AL = 8,66	> 13,33								
	AP = 0,38	0,21								
					pH de départ = 7,88					
B	pH = 7,20	7,18	7,24	VIVANTS de 150	7,52	7,54	7,64	7,46	7,41	
AVEC	AL = 6,60	2,7	2,6		3,2	2,8	1,8	1,44	2,11	
DIALYSE	AP = 0,45	0,13	0,12		0,39	0,15	0,17	0,13	0,17	
C	pH = 7,12	7,24	7,05		7,47	7,59	7,55	6,96	7,08	
AVEC	AL = 4	3	5,6		5	6	2,2	4,1	4,4	
DIALYSE	AP = 0,37	0,21	0,17		0,35	0,26	0,29	0,05	0,03	
Perfusion d'Acide Lactique (6ml/heure)					DOSAGES = pH AL AP					
					Lactate mEq/l pyruvate mEq/l					

TABEAU XX .- Expérience du 22 Décembre 1970

5°/ LE TABLEAU XX ET LA FIGURE n° 13 donnent les résultats de l'expérience particulièrement démonstrative du 22 Décembre 1970 :

- le rat A, non dialysé, est mort à la 70^e minute dans un tableau d'acidose lactique gravissime
(pH : - 6,30, Lactate : + 13 mEq/l),
- le rat B, traité par dialyse péritonéale est sacrifié à la 150^e minute avec un pH sanguin et une lactatémie proches des valeurs normales
(pH : 7,24, Lactate : 2,6 mEq/l).

Discussion

I - EVALUATION QUANTITATIVE DU BILAN DU LACTATE

=====

Le but final de l'expérimentation entreprise étant l'application de la dialyse péritonéale à l'acidose lactique humaine, il est intéressant d'une part, de comparer le pouvoir épurateur de la dialyse péritonéale chez le rat par rapport aux quantités d'acide lactique administrées, d'autre part de rechercher dans quelle mesure ces résultats sont extrapolables à la dialyse péritonéale appliquée chez l'homme et à l'acidose lactique humaine.

1°/ EN CE QUI CONCERNE L'EXPERIMENTATION CHEZ LE RAT

- La quantité de lactate administrée est de $600 \mu\text{Eq/h}$ soit, pour des rats de 200 gr, 3 mEq/kg/h ,
- la dialyse péritonéale a épuré en moyenne $70 \mu\text{Eq}$ de lactate par cycle de 25 minutes,
- le bilan du lactate pour les rats perfusés et dialysés apparaît donc largement positif malgré l'épuration par dialyse (Tableau XXI),
- la positivité du bilan rend compte de l'hyperlactacidémie franche mesurée chez les rats dialysés encore que significativement moins élevée par rapport aux rats perfusés en lactate non dialysés (Figure n° 9),
- de plus, en supposant une répartition homogène du lactate perfusé dans le seul espace extra-cellulaire (hypothèse qui paraît légitime pour une perfusion d'une courte durée), et cet espace extra-cellulaire étant évalué à 40 ml pour un rat de 200 gr, l'addition du lactate épuré (dosé dans les liquides de dialyse) et du lactate extra-cellulaire (lactatémie) rend compte exactement des quantités de lactate exogène administré par voie veineuse dans le même temps.

Cette évaluation (non absolument rigoureuse) plaide en faveur d'une absence presque totale de métabolisation par l'organisme et d'excrétion rénale du lactate administré.

	25'	50'	75'	100'	135'
QUANTITE PERFUSEE μ Eq (dl AL)	250	250	250	250	250
QUANTITE EPUREE μ Eq (dl AL)	60	68	68	80	90
BILAN / 25 ' μ Eq (dl AL)	+ 190	+ 182	+ 182	+ 170	+ 160
BILAN CUMULATIF μ Eq (dl AL)	+ 190	+ 372	+ 554	+ 724	+ 884
LACTATEMIE THEORIQUE μ Eq/ml (dl AL)	4,75	9,3	13,8	18,	22
LACTATEMIE THEORIQUE μ Eq/ml (l + AL)	2,35	4,7	7	9	11
LACTATEMIE MESUREE μ Eq/ml (l + AL)	4,3	5	6	8,6	9,75

TABLEAU XXI .- BILAN DU LACTATE

De même, il ne semble pas que des quantités appréciables de lactate endogène aient été produites (à la faveur de l'agression sévère due à l'expérimentation) par l'organisme lui-même et venant s'ajouter au lactate exogène administré par perfusion.

La connaissance simultanée de la lactatémie, de la concentration en lactate du liquide de dialyse, et du volume de la dialyse, permet le calcul d'une clearance péritoneale du lactate. Celle-ci est de l'ordre de 7 à 10 ml/minute.

Ces chiffres sont remarquablement proches de la clearance péritoneale de l'urée calculée dans la dialyse péritoneale humaine (22) (10 à 15 ml/min.). Cette similitude est vraisemblablement en rapport avec les propriétés identiques de diffusion des 2 molécules.

Ces résultats témoignent à l'évidence d'un pouvoir épurateur modéré : il n'a pas été possible d'annuler ou de négativer le bilan du lactate chez ces animaux, par la seule dialyse péritoneale.

Ceci est d'autant plus frappant que la cavité abdominale du rat admet des quantités de liquide relativement abondantes rapportées au poids de l'animal (15 ml pour un rat de 200 gr contre 2 l. pour un homme adulte de 70 kg).

De plus, les cycles de dialyse (intervalle de temps entre l'injection intra-péritoneale et le drainage du liquide) ont été de 25 minutes ; cet intervalle a été démontré chez l'homme comme optimum pour obtenir le pouvoir épurateur maximum alors que les cycles de dialyse communément utilisés en clinique humaine sont de 120 minutes.

Ces considérations pessimistes dans la perspective d'une extrapolation à la clinique humaine de cette expérimentation sont tempérées par la comparaison entre l'importance de l'inondation lactique réalisée par perfusion d'acide lactique exogène et la production d'acide lactique endogène réalisée en clinique humaine.

2°/ EN CE QUI CONCERNE L'APPLICATION EN CLINIQUE HUMAINE

Ainsi qu'il a été dit dans l'observation n° 3 (p. 22) lors de dosages rapprochés de la lactatémie chez un même patient, l'ascension de la lactatémie a été de 10 mEq/l en 6 heures, soit en moyenne 1,66 mEq/l/h. Pour un espace extra-cellulaire de 15 l., la production est donc de 24 mEq/h soit 0,03 mEq/kg/h., c'est-à-dire 10 fois moins que l'apport réalisé dans l'expérimentation chez le rat.

La clearance péritonéale du lactate en clinique humaine, pour des dialyses péritonéales de 2 l. par cycle et des cycles de 25 minutes, peut être évaluée, par analogie avec l'urée à 0,1 mEq/kg/h.

Pour une acidose lactique gravement évolutive comme dans l'observation n° 3 (HUSS.) où la production est de 0,03 mEq/kg/h, 1/3 seulement du lactate produit peut être épuré dans le même temps.

L'étude des concentrations en lactate des liquides de dialyse (Figure n° 9), montre que la concentration s'est élevée au cours du temps, ce qui est vraisemblablement en rapport avec l'élévation de la lactatémie favorisant la diffusion dans le liquide de dialyse ; de sorte que la dialyse péritonéale a une capacité d'épuration d'autant plus élevée que la lactatémie est plus élevée.

II - ACTION DE LA DIALYSE PERITONEALE SUR L'ACIDOSE

=====

L'action de la dialyse sur l'épuration des ions H^+ (provenant de la dissociation de l'acide lactique) est attestée (Figure n° 10) par la diminution du pH du liquide de dialyse et par l'étude des pH sanguins.

Jusqu'à la 60^e minute, le pH sanguin des animaux dialysés est resté dans les limites de la normale.

A la 120^e minute est survenu un brusque fléchissement du pH sanguin des animaux perfusés et dialysés : ceci est en faveur d'un bilan cumulatif en ions H^+ qui s'est progressivement positifé, donc d'un pouvoir épurateur inférieur à l'inondation exogène en ions H^+ .

La dialyse péritonéale apparaît donc, dans ces conditions, comme un moyen de ralentir l'acidose métabolique en laissant le temps à d'autres traitements d'agir.

III - LE PYRUVATE

=====

On a assisté (Figure n° 11) à une augmentation de la pyruvatémie chez les animaux perfusés, qu'ils soient dialysés ou non.

Cette augmentation est significativement supérieure à la très discrète élévation constatée chez les rats témoins anesthésiés.

Cette hyperpyruvatémie chez les animaux perfusés en lactate (légèrement plus importante chez les animaux dialysés que chez les animaux non dialysés) paraît témoigner pour une faible transformation du lactate en pyruvate.

Des quantités faibles mais mesurables ont été retrouvées dans les liquides de dialyse.

IV - LES CONSTATATIONS ANATOMIQUES

=====

Des lésions hépatiques ont été constamment retrouvées chez les animaux ayant reçu une perfusion d'acide lactique qu'ils soient dialysés ou non.

Ces lésions paraissent plus importantes chez les animaux non dialysés.

Les lésions retrouvées paraissent se ramener à 3 aspects élémentaires toujours associés :

- 1- dilatation des capillaires sinusoides avec congestion veineuse,
- 2- alterations degeneratives des hepatocytes avec cytoplasmes nuageux,
- 3- disparition de la charge glycoenique des hepatocytes.

V - RESULTATS SUR LA MORTALITE GLOBALE

=====

L'effet benefique de la dialyse peritoneale chez les rats perfusés en acide lactique est démontré de façon éloquente par le pourcentage de survie.

A 120 minutes, sur 17 animaux perfusés non dialysés, 9 seulement sont vivants (50%).

Pour les animaux perfusés et traités par dialyse peritonéale avec un liquide contenant du bicarbonate, préparé de manière extemporanée, 20 animaux survivent à la 120^e minute, sur 25 (80%).

Tous les témoins anesthésiés, mais ni perfusés, ni dialysés, étaient vivants à la fin de l'expérience.

Conclusions

1°/ NOUS AVONS RAPPORTE 7 CAS D'ACIDOSE LACTIQUE VRAIE

(c'est-à-dire acidose métabolique intense et hyperlactacidémie vérifiée, à l'exclusion de toute autre cause d'acidose métabolique reconnue).

L'analyse de ces cas, leur évolution inexorable et l'échec évident des différentes thérapeutiques employées jusqu'ici, ont conduit à des réflexions sur la physiopathologie de cette situation rapidement dramatique.

Il nous a paru possible de proposer un schéma pour une conception d'ensemble de la physiopathologie de l'acidose lactique :

- Le foie joue un rôle central dans le métabolisme du Lactate. Normalement il peut réintroduire dans la néoglucogénèse les plus fortes productions périphériques d'acide lactique.
- La non reprise du lactate par le foie dans des conditions pathologiques (cirrhose, ictère grave, foie cardiaque, intoxication par la phenformine), paraît la condition indispensable pour le développement d'une acidose lactique, d'autant que peut s'y ajouter une hyperproduction de lactate favorisée par la carence cellulaire en glucose (jeûne - diabète) et par des agressions inter-courantes faisant sécréter des catécholamines (glycogénolyse musculaire) et éventuellement du glucagon (glycogénolyse hépatique).

- . Ainsi serait réalisé un enchaînement spontanément irréversible = non reprise du lactate par le foie + hyperlactatémie primaire

d'où hyperlactacidémie et acidose

d'où détresse hémodynamique

avec aggravation de l'exclusion fonctionnelle hépatique

et avec aggravation de la glycogénolyse et hyperproduction secondaire de lactate par sécrétion de catécholamines et anoxie périphérique.

- . Ce cercle vicieux qui entretient le processus, peut-il être rompu par une intervention précoce ?

Déchocage et épuration extra-rénale apparaissent comme les principaux moyens thérapeutiques = la dialyse péritoneale utilisant un liquide dépourvu de lactate a une place prometteuse = elle permettrait l'alcalinisation, l'épuration éventuelle de toxique (phenformine) et l'épuration du lactate en même temps que de l'ion H^+ .

En effet, si c'est bien l'ion H^+ qui est responsable de l'acidose, l'anion lactate, (qui n'est pas éliminé par le rein), se comporte, en l'absence de foie métaboliquement actif, comme un anion minéral, empêchant par sa seule présence la reconstitution des systèmes tampon du plasma.

Il était donc intéressant de proposer de remplacer les liquides de dialyse communément utilisés (30 mmq/l de lactate) par un liquide SANS lactate et contenant du bicarbonate, préparé de manière extemporanée et aseptique.

Un tel liquide a été utilisé dans l'étude expérimentale.

2°/ LE BUT GÉNÉRAL DU PROGRAMME EXPÉRIMENTAL a été la mise au point d'un traitement efficace par épuration extra-rénale de l'acidose lactique.

La réalisation d'une acidose lactique expérimentale chez le rat a tout d'abord été recherchée par la combinaison de plusieurs facteurs connus pour favoriser l'acidose lactique humaine : administration d'alcool éthylique, de phenformine avec ou sans hypothermie, exercice musculaire et hyperventilation. Par ces différents agents isolés ou combinés entre eux, il n'a été possible d'obtenir que des hyperlactacidémies modérées

(ce qui, en fait, recoupe les précédentes tentatives expérimentales rapportées dans la littérature).

Aussi nous sommes-nous efforcés de mettre au point la réalisation d'une acidose lactique par surcharge en acide lactique exogène : une acidose lactique reproductible, d'évolution standardisée, et spontanément mortelle est obtenue par perfusion à débit constant d'acide lactique 0,1N, racémique, par voie endo-veineuse, à raison de 6 ml/h. (3 mEq/kg/h.).

La technique de la dialyse péritonéale chez le rat a été mise au point à cette occasion. Elle est réalisée par implantation intra-péritonéale d'un cathéter en matière plastique (Braunule) permettant l'injection intra-péritonéale à la seringue et la réaspiration d'un liquide de dialyse isotonique au plasma, de pH alcalin, et dont le système tampon est constitué par du bicarbonate de soude.

Les paramètres mesurés ont été : lactate, pyruvate, pH dans le sang et dans les liquides de dialyse.

Une étude anatomique macro et microscopique a été pratiquée, du parenchyme hépatique en particulier.

L'expérimentation a porté sur 42 animaux perfusés dont 25 dialysés .

Alors que 50% des animaux soumis à la perfusion d'acide lactique décèdent en moins de 90 minutes dans un état d'acidose métabolique gravissime avec hyperlactatémie, la mise en route d'une dialyse péritonéale précoce permet d'obtenir une survie des animaux dans une proportion de 80 % des cas.

Ces résultats nous paraissent rendre légitime l'application systématique et précoce d'une dialyse péritonéale bicarbonatée dans le traitement des acidose lactiques humaines.

Bibliographie

Une bibliographie étendue se trouve dans

- . OLIVA (P.B.) (50)
- . TRANQUADA (R.E.) (71)
- . HUCKABEE (W.E.) (39)

1. ALPERT (N.R.)

Lactate production and removal and the regulation
of metabolism

ANN. NEW YORK ACAD. SC. 1965, 119, 995

2. ASSAN (R.), TCHOBROUTSKY (G.)

Progrès récents dans le traitement des acido-
cétoses diabétiques graves

(à paraître)

3. ASSAN (R.), ATTALI (J.R.), PIDOUX

Hyperglucagonemia associated with hyperlactacidemia ;
effect on glucagon secretion of lactic acid and

Na lactate loads in rat

1971 (To be published)

4. ASSAN (R.), SOUCHAL (B.), AUBERT (P.), TCHOBROUTSKY (G.),
et DEROT (M.)

Comas métaboliques non acidotiques chez les diabé-
tiques

PRESS MED., 1969, 77, 787-790

5. ASSAN (R.)
Méthodes expérimentales et cliniques utilisées
pour étudier le rôle du foie dans la glycorégulation.
REV. PRAT. 1968, 9 bis, 1351-1364
6. AUZEPY (Ph), MASLIAH (R.), PLANCHON, BAULON (A.),
LEMONNIER (A.), et DEPARIS (M.)
Acidose lactique - Importance pronostique du
diagnostic précoce
ANN. MED. INTERNE 1971, 122, 13-20
7. AZERAD (E.), LUBETZKI (J.), DUPREY (J.), FRIEDLER (D.)
L'acidose lactique chez les diabétiques
(à propos de 7 observations)
PRESSE MED. 1969, 77, 1705-1766
8. BALLINGER (W.F.), VOLLENWEILDER (H.), TEMPLETON (J.Y.),
PIERUCCI (L. Jr.)
Acidosis of hypothermia
ANN. SURG 1961, 154, 517
9. BERGER (H.)
Fatal lactic acidosis during "crash" reducing diet
NEW YORK J. MED. 1967, 67, 2258
10. BERRY (M.N.)
The liver and lactic acidosis
PROC. ROY. SOC. MED. 1967, 60, 1260-1262
11. BERRY (M.N.), SCHEUER (J.)
Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation,
metabolic alkalosis and shock
METABOLISM 1967, 16, 537
12. BERTRAND (C.M.)
Les hyperlactatémies pathologiques au cours des
traitements par la phenformine
PRESSE MED. 1970, 78, 13-14
13. BERTRAND (C.M.)
Les hyperlactatémies d'expression pathologique
au cours des traitements par la phenformine
ARCHIV. MED. NORMANDIE 1970, 1, 101-105

14. BYRNE (J.J.)
Current concepts shock
NEW ENGL. J. MED. 1966, 275, 659
15. CLOSTRE (F.), RAMBERT (R.)
Matériel pour épreuve de travail musculaire chez
le rat
PATH. BIOL. 1966, 14, 450-452
16. CORI (C.F.), CORI (G.T.)
Mechanism of epinephrine action.
IV. The influence of epinephrine on lactic acid
production and blood sugar utilization
J. BIOL. CHEM. 1929, 84, 683
17. CRAIG (J.W.), MILLER (M.), WOODWARD (H.), MERIK (E.)
Influence of phenethylbiguanide on lactic, pyruvic
and citric acids in diabetic patients
DIABETES 1960, 9, 186
18. CUBBERLEY (P.T.), POLSTER (S.A.), SCHULMAN (C.L.)
Lactic acidosis and death after the treatment
of obesity by fasting
NEW ENGL. J. MED. 1965, 272, 628-630
19. DAUGHADAY (W.W.), LIPICKY (R.J.), RASINSK (D.C.)
Lactic acidosis as a cause of non-ketotic acidosis
in diabetic patients
NEW ENGL. J. MED. 1962, 267, 1010-1020
20. DAVIDSON (M.B.), BOZARTH (W.R.), CHALLONER (D.R.),
GOODNER (C.J.)
Phenformin, hypoglycemia and lactic acidosis
NEW ENGL. J. MED. 1966, 275, 886-888
21. DEBRY (G.), CHERRIER (D.), LAURENT (J.)
Etude des perturbations du métabolisme de l'acide
lactique au cours du diabète sucré
PATH. BIOL. 1966, 14, 13-21
22. DEROT (M.), BERNIER (J.J.)
La dialyse péritonéale
BRUXELLES MED. 1958, 38, 973-986

23. DEROT (M.), ASSAN (R.), ROSSELIN (G.), REYNIER (J.),
TCHOBROUTSKY (G.)
L'acidose lactique
PRESSE MED. 1965, 73, 1269-1274
24. DESANGES (J.F.)
Sur les modifications physio-chimiques sanguines
en hypothermie profonde
Thèse 1970
25. DOSSETOR (J.B.), ZBOROWSKI (D.), DIXON (H.B.), PARE (J.A.P.)
Hyperlactatemia due to hyperventilation : use of
CO₂ inhalation
ANN. NY. ACAD. SC. 1965, 119, 1153
26. EICHENHOLZ (A.), MULHAUSEN (R.O.), ANDERSON (W.E.),
MAC DONALD (F.M.)
Primary hypocapnia : a cause of metabolic acidosis
J. APPL. PHYSIOL. 1962, 17, 283-285
27. ELLIS (S.)
The metabolic effects of epinephrine and related
amines
PHARMACOL. REV. 1956, 8, 485
28. EWY (G.A.), PABICO (R.L.), MATHER (J.F.), MINTZ (D.H.)
Lactic acidosis associated with phenformin
therapy and localized tissue hypoxia
ANN. INT. MED. 1963, 59, 878-880
29. FAJANS (S.S.), MOORHOUSE (J.A.), DOORENBOS (H.),
LOUIS (L.H.), CONN (J.W.)
Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal
subjects and in diabetic patients
DIABETES 1960, 9, 194
30. FIELD (M.), BLOCK (J.B.), LEVIN (R.), RALL (D.P.)
Significance of blood lactate elevation among
patients with acute leukemia and other neoplastic
proliferative disorders
AMER J. MED. 1966, 40, 528
31. FIELD (M.), BLOCK (J.B.), RALL (D.P.)
Lactic acidosis in acute leukemia
CLIN. RES. 1963, 11, 193

32. GOTTLIEB (A.), DUBERSTEIN (G.), GELLER (A.)
Phenformin acidosis
NEW ENGL. J. MED. 1962, 267, 806
33. GREENE (N.M.)
Effect of epinephrine on lactate, pyruvate, and
excess lactate production in normal human subjects
J. LAB. CLIN. MED. 1961, 58, 682
34. GRIVAUX (M.), SOULIE (J.), DIALLO (A.), Melle COSSON (G.)
et CHICANDARD (J.F.)
L'acidose lactique en réanimation
ANN. MED. INTERNE 1971, 122, 105-112
35. HALL (H.), RAMACHANDER (G.), GLASSMAN (J.M.)
Tissue distribution and excretion of phenformin
in normal and diabetic animals
ANN. N.Y. ACAD. SC. 1968, 148, 601-610
36. HEMS (R.), ROSS (B.D.), BERRY (M.N.), KREBS (H.A.)
Gluconeogenesis in the perfused rat liver
BIOCHEM. J. 1966, 101, 284
37. HOCELLA (N.J.), WEINHOUSE (S.)
Automated lactic acid determination in serum and
tissue extracts
ANN. BIOCHEM. 1965, 10, 304
38. HUCKABEE (W.E.)
Lactic acidosis
AMER. J. CARDIOL. 1963, 12, 663
39. HUCKABEE (W.E.)
Abnormal resting blood lactate
1. The significance of hyperlactatemia in
hospitalized patients
2. Lactic acidosis
AMER. J. MED. 1961, 30, 833-840
40. HUCKABEE (W.E.)
Relationships of pyruvate and lactate during
anaerobic metabolism.
II. Exercise and formation of O₂ debt
J. CLIN. INVEST. 1958, 37, 255

41. JOHNSON (H.K.), WATERHOUSE (C.)
Relationship of alcohol and hyperlactatemia in
diabetic subjects treated with phenformin
AMER. J. MED. 1968, 45, 98-104
42. JURGESON (J.C.)
Dialysis for lactic acidosis
NEW ENGL. J. MED. 1968, 278, 1350
43. LIEBER (C.S.), DAVIDSON (C.S.)
Editorial : Some metabolic effects of ethyl alcohol
AMER. J. MED. 1962, 33, 319
44. MALMEJAC (J.), NEVERRE (G.), MONTERO (M.)
Action de l'hypothermie provoquée sur l'activité
médullo-surrénale
CR. SOC. BIOL. 1956, 150, 974
45. MASON (H.H.), SLY (G.E.)
Blood lactic acid in liver glycogen disease
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1943, 53, 145-150
46. MEYER (F.), IPAKTCHI (M.), CLAUSER (H.)
Données nouvelles sur le mécanisme d'action des
biguanides hypoglycémisants
JOURN. ANN. DIABETL. HOTEL-DIEU - Paris 1967
1 vol. Flammarion Ed. MED. Paris 1967, 341-347
47. MINOT (A.S.), DODD (K.), SAUNDERS (J.M.)
The acidosis of guanidine intoxication
J. CLIN. INVEST. 1934, 13, 917
48. MULHAUSEN (R.), EICHENHOLZ (A.), BLUMENTALS (A.)
Acid - base disturbances in patients with
cirrhosis of the liver
MEDICINE (Balt) 1967, 46, 185
49. NALEBUFF (D.J.), WINTERITZ (W.W.)
Lactic acid response to epinephrine in experimental
liver disease : a review
YALE J. BIOL. MED. 1956, 29, 96

50. OLIVA (P.B.)
Lactic acidosis
AMER. J. MED. 1970, 48, 209-225
51. OLIVA (P.B.)
Phenformin and lactic acidosis
ANN. INTERN. MED. 1969, 38, 548
- 51b. OLIVA (P.B.), SCHWARTZ (H.)
Survival of a patient with spontaneous lactic acidosis
ANN. INTERN. MED. 1969, 71, 587
52. PAYNE (John R.)
Clinically severe lactic acidosis with coma
CALIF. MED. 1966, 105, 281-284
53. PERETZ (D.I.), Mc.GREGOR (M.), DOSSETOR (J.B.)
Lactic acidosis : a clinically significant aspect of shock
CANAD. MED. ASS. J. 1964, 90, 673
54. PERETZ (D.I.), SCOTT (H.M.), DUFF (J.), DOSSEKOR (J.B.),
MAC LEAN (L.D.), MAC GREGOR (M.)
The significance of lactacidemia in the shock syndrom
ANN. N.Y. ACAD. SC. 1965, 119, 1133-1138
55. PERRET (Cl.)
L'acidose lactique
ACTUALITES DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE (Masson)
1970, 54-86
56. PERRET (Cl.), HOPY (M.A.), FREI (J.)
"Spontaneous" lactic acidosis
HELVETICA MED. ACTA. 1966, 33, 16-20
57. PROCTOR (D.W.), STOWERS (J.M.)
Fatal lactic acidosis after an overdose of phenformin
BRIT. MED. J. 1967, 4, 216-218
58. RAMACKANDER (G.), FINKELMAN (F.), LI (H.), GLASSMAN (J.M.)
Lactic acid tolerance in phenformin treated animals
ANN. N.Y. ACAD. SC. 1968, 148, 653

59. RIEU (M.), CLOSTRE (F.)
Variation de la lactacidémie au cours de l'exercice musculaire en normoxie et sous faible hypoxie
PATH. BIOL. 1966, 14, 466
60. ROSENBERG (J.C.), RUSH (B.F.)
An enzymatic - spectro - photometric determination of pyruvic and lactic acid in blood
CLIN. CHEM. 1966, 12, 299
61. SCHREEVE (W.W.), MERETTER (R.C. de), SHIGETA (Y.)
Diabetes, insulin, tolbutamide and glucose load in the degradation of C 14 - labelled lactate and pyruvate
DIABETES 1964, 13, 615-620
62. SCHWARTZ (W. B.), WATERS (W.C.)
Lactate versus bicarbonate. A reconsideration of the therapy of metabolic acidosis
AMER. J. MED. 1962, 32, 831
63. SCOTT (H.M.), PERETZ (D.I.), DUFF (J.H.), MAC LEAN (L.D.), MAC GREGOR (M.)
Effect of prolonged infusion of isoproterenol on plasma volume and blood lactate and pyruvate in the dog
CANAD. J. PHYSIOL. PHARM. 1966, 44, 29
64. SHIRRIFFS (G.G.), BEWSHER (P.D.)
Hypothermia, abdominal pain and lactic acidosis in phenformin - treated diabetic
BRIT. MED. J. 1970, 3, 506-508
65. SOKAL (J.E.), LOWE (C.H.), SARCIONE (E.J.), MOSOVICH (L.L.), DORAY (B.H.)
Studies of glycogen metabolism in liver glycogen disease (von Gierke's disease) : six cases with similar metabolic abnormalities and responses to glucagon
J. CLIN. INVEST. 1961, 40, 364
66. STEENROD (W.J., Jr), PRAHL (J.W.), BARRON (E.J.)
Metabolism of lactate in alloxan diabetic acidosis
DIABETES 1966, 15, 423

67. TALKE (H.), KELLER (J.), SCHMAHL (F.W.)
Effect of nicotinamide on the regulation of
carbohydrate metabolism in rat liver
HORMONE METAB. RES. 1970, 2, 147-152
68. TRANQUADA (R.E.)
Lactic acidosis
CALIF. MED. 1964, 101, 450 -455
69. TRANQUADA (R.E.), BERNSTEIN (S.), GRANT (W.J.)
Intravenous methylene blue in the treatment of
lactic acidosis
ARCH. INTERN. MED. 1964, 114, 13-20
70. TRANQUADA (R.E.), BERNSTEIN (S.), MARTIN (M.E.)
Irreversible lactic acidosis associated with
phenformin therapy
JAMA 1963, 184, 37
71. TRANQUADA (R.E.), GRANT (W.J.), PETERSON (C.R.)
Lactic acidosis
ARCH. INTERN. MED. 1966, 117, 192-202
72. TUGAYE (A.), RENDU (Ch.), DEUIL (R.)
Coma avec acidose lactique chez un diabétique
traité par le phenethylbiguanide
CAHIERS COLL. MED. HOP. PARIS 1968, 9, 1055-1057
73. WALKER (R.S.), LINTON (A.L.), THOMPSON (W.S.T.)
Mode of action and side-effects of phenformin
hydrochloride
BRIT. MED. J. 1960, 2, 1567
74. WATERS (W.C.), HALL (J.D.), SCHWARTZ (W.B.)
Spontaneous lactic acidosis
AMER. J. MED. 1963, 35, 781
75. WESTERVELT (F.B.), OWEN (J.A.), HORNBAKER (J.H.),
GORSUCH (T.L.)
Lactic acidosis - a case treated with THAM and
hemodialysis
VIRGINIA MED. MONTHLY 1966, 93, 251

76. WOLFSON (S.K.), YALAV (E.H.), EISENSTAT (S.)
Temperature differentials and metabolic acidosis
in profound hypothermia
JAMA 1963, 183, 674

TABLES

Matières

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	13
Première Partie : Analyse physiopathologique de l'acidose lactique humaine (7 observations)	
MATERIEL ET METHODES	17
RESULTATS :	
<u>1°/ Clinique :</u>	
. Exposé analytique des observations cliniques	19
. Synthèse des données cliniques	27
<u>2°/ Résultats biologiques :</u>	
. Une acidose métabolique gravissime avec hyperlactatémie	31
. Une petite cétose avec élévation des acides gras libres	31
. L'insuffisance rénale aiguë	33
. Explorations hormonales particulières	33
<u>3°/ Etiologie clinique</u>	35

DISCUSSION :

1°/ Les problèmes pratiques :

- . La discussion diagnostique 37
- . Les hyperlactacidémies des ischémies aiguës 37
- . Les intoxications 39

2°/ Les problèmes de physio-pathologie :

- . Quels sont la fréquence et les mécanismes possibles des différents facteurs élémentaires connus ?
 - le diabète 41
 - la phenformine 41
 - le rôle de l'intoxication alcoolique aigüe 45
 - le rôle du jeûne 47

3°/ Conceptions d'ensemble :

- . Bilan du lactate : Importance de la reprise hépatique du lactate 49
- . La place de la phenformine 51
- . Le cercle vicieux : Acidose lactique - choc - acidose lactique 51

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES :

1°/ L'inventaire des moyens :

- . Parallèle entre acido-cétose et acidose lactique 53
- . La freination périphérique 54
- . L'importance d'un déchoquage efficace 54
- . La stimulation de la reprise du lactate par le foie 54

2°/ Avantages de l'épuration extra-rénale 55

3°/ Conclusions thérapeutiques 57

Deuxième Partie :

Etude expérimentale du traitement
des acidoses lactiques par la
dialyse péritonéale chez le rat blanc

	<u>Page</u>
MATERIEL ET METHODES	61
RESULTATS :	
<u>1°/ Recherche d'une acidose lactique expérimentale</u>	65
<u>2°/ Acidose lactique expérimentale et traitement par dialyse péritonéale :</u>	
. Les rats perfusés non dialysés	73
. Les animaux perfusés et dialysés	73
. L'action de la dialyse péritonéale	88
. Une étude anatomique	88
. Résultats de l'expérience du 22 Décembre 1970	94
DISCUSSION :	
<u>1°/ Evaluation quantitative du bilan du lactate :</u>	
. En ce qui concerne l'expérimentation chez le rat	95

	<u>Page</u>
. En ce qui concerne l'application en clinique humaine	98
<u>2°/ Action de la dialyse péritoneale sur l'acidose</u>	99
<u>3°/ Le pyruvate</u>	99
<u>4°/ Les constatations anatomiques</u>	100
<u>5°/ Résultats sur la mortalité globale</u>	100
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	109

Figures

	<u>Page</u>
N° 1 .- Evolution biologique pour 4 des observations étudiées	20
N° 2 .- La phenformine inhiberait la synthèse du glucose à partir du lactate et des amino acides glycoformateurs	42
N° 3 .- La modification du rapport NAD/NADH ₂ , induite par le catabolisme de l'alcool, inhibe en plusieurs points d'impact la glyconéogénèse	44
N° 4 .- Les 3 types de lésions biochimiques ou anatomiques de l'hépatocyte pouvant contribuer à majorer la lactatémie	46
N° 5 .- Le cycle de CORI	48
N° 6 .- Conception proposée pour la genèse et l'entretien de l'acidose lactique chez les diabétiques	50
N° 7 .- Propositions pour une thérapeutique physiopathologique de l'acidose lactique	57

	<u>Page</u>
N° 8 .- Protocole expérimental	63
N° 9 .- Perfusion de lactate et dialyse : lactate (mEq/l)	83
N° 10 .- Perfusion de lactate et dialyse : pH	84
N° 11 .- Perfusion de lactate et dialyse : pyruvate (mEq/l)	85
N° 12 .- Perfusion de lactate et dialyse : résultats d'ensemble	86
N° 13 .- Expérience du 22 Décembre 1970	92

Tableaux

	<u>Page</u>
I .- Acidose lactique : tableau clinique et évolution	28
II .- Acidose lactique : état du plasma	30
III .- Comparaison de l'état des hormones de la glycorégulation dans le coma acido-cétosique (moyenne de 10 cas) et dans l'acidose lactique (2 cas)	32
IV .- Facteurs étiologiques cliniques dans les 7 cas d'acidose lactique étudiés	34
V .- Lactatémie chez 5 sujets atteints d'acido-cétose diabétique	36
VI .- Lactatémie, pyruvicémie, pH et CO_3H^- veineux et artériels pour 5 patients présentant une ischémie aiguë de membre. Les échantillons sanguins ont été prélevés au niveau des vaisseaux principaux du segment ischémié. (Observations recueillies avec le Pr. Agr. J. M. Cormier et présentées avec sa permission)	38

VII .-	Incidence de l'acidose lactique chez les diabétiques : ce tableau illustre le rôle étiologique possible de la phenformine et de l'insuffisance rénale ; l'acidose lactique reste une complication rare par rapport aux autres comas métaboliques du diabétique	40
VIII .-	Lactatémie et clearance rénale du lactate chez 15 obèses diabétiques après un jeûne de 48 heures	56
IX .-	Rats témoins : dosages sanguins (rats vifs et rats anesthésiés au Nembutal I-P)	62
X .-	Rats perfusés - non dialysés : lactate sanguin (mEq/l)	74
XI .-	Rats perfusés - non dialysés : pH sanguin	75
XII .-	Rats perfusés - non dialysés : pyruvate sanguin (mEq/l)	76
XIII .-	Rats perfusés dialysés : lactate sanguin (mEq/l)	77
XIV .-	Rats perfusés dialysés : pH sanguin	78
XV .-	Rats perfusés dialysés : pyruvate sanguin (mEq/l)	79
XVI .-	Liquides de dialyse : lactate (mEq/l)	80
XVII .-	Liquides de dialyse : pH	81
XVIII .-	Liquides de dialyse : pyruvate (mEq/l)	82

	<u>Page</u>
XIX .- Tableau récapitulatif (moyennes de résultats)	37
XX .- Expérience du 22 Decembre 1970	93
XII .- Bilan du lactate	96



ΟΡΚΟΣ.

S E R M E N T

Ὁμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ
 JE JURE PAR APOLLON, MÉDECIN, PAR ESCULAPE, PAR HYGIE ET PANACÉE,
 Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πασας, ἱστορας ποιεύμενος,
 PAR TOUS LES DIEUX ET TOUTES LES DÉESSES, LES PRENANT A TÉMOIN QUE JE
 ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δυνάμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ
 REMPLIRAI, SUIVANT MES FORCES ET MA CAPACITÉ, LE SERMENT ET L'ENGAGEMENT
 συγγραφὴν τήνδε· ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην
 SUIVANTS : JE METTRAI MON MAÎTRE DE MÉDECINE AU MÊME RANG QUE LES AUTEURS
 ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν
 DE MES JOURS, JE PARTAGERAI AVEC LUI MON AVOIR, ET, LE CAS, ÉCHÉANT, JE
 χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τοῦ ἐξ αὐτοῦ ἀδελφοῖς
 POURVOIRAI A SES BESOINS : JE TIENDRAI SES ENFANTS POUR DES FRÈRES, ET,
 ἴσον ἐπιχρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆ-
 S'ILS DÉSIRENT APPRENDRE LA MÉDECINE, JE LA LEUR ENSEIGNERAI SANS SALAIRE
 ζῶσι μαθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ
 NI ENGAGEMENT. JE FERAI PART DES PRÉCEPTES, DES LEÇONS ORALES ET DU RESTE
 ἀχροῆσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσα-
 DE L'ENSEIGNEMENT A MES FILS, A CEUX DE MON MAÎTRE, ET AUX DISCIPLES LIÉS
 σθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι
 PAR UN ENGAGEMENT ET UN SERMENT SUIVANT LA LOI MÉDICALE, MAIS A NUL

συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρχισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλω δὲ
 AUTRE. JE DIRIGERAI LE RÉGIME DES MALADES A LEUR AVANTAGE. SUIVANT MES
 οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ χαμνόντων κατὰ δύ-
 FORCES ET MON JUGEMENT, ET JE M'ABSTIENDRAI DE TOUT MAL ET DE TOUTE
 ναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξιν. Οὐ
 INJUSTICE. JE NE REMETTRAI A PERSONNE DU POISON, SI ON M'EN DEMANDE, NI
 δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηλήσο-
 NE PRENDRAI L'INITIATIVE D'UNE PAREILLE SUGGESTION : SEMBLABLEMENT, JE NE
 μαι ξυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον
 REMETTRAI A AUCUNE FEMME UN PESSAIRE ABORTIF. JE PASSERAI MA VIE ET
 δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ δσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην
 J'EXERCERAI MON ART DANS L'INNOCENCE ET LA PURETÉ. JE NE PRATIQUERAI
 τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργά-
 PAS L'OPÉRATION DE LA TAILLE, JE LA LAISSERAI AUX GENS QUI S'EN OCCUPENT.
 τησιν ἀνδράσι πρῆξιός τῆσδε. Ἐς οἰκίαν δὲ δόσας ἂν εἰσω, ἐσελεύ-
 DANS QUELQUE MAISON QUE J'ENTRE, J'Y ENTRERAI POUR L'UTILITÉ DES MALADES,
 σομαι ἐπ' ὠφελείῃ χαμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης
 ME PRÉSERVANT DE TOUT MÉFAIT VOLONTAIRE ET CORRUPTEUR, ET SURTOUT DE
 καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναι-
 LA SÉDUCTION DES FEMMES ET DES GARÇONS, LIBRES OU ESCLAVES. QUOI QUE JE
 κείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν
 VOIE OU ENTENDE DANS LA SOCIÉTÉ PENDANT L'EXERCICE OU MÊME HORS DE
 θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήϊας κατὰ βίον ἀνθρώ-
 L'EXERCICE DE MA PROFESSION, JE TAIRAI CE QUI N'A JAMAIS BESOIN D'ÊTRE
 πων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος
 DIVULGUÉ, REGARDANT LA DISCRÉTION COMME UN DEVOIR EN PAREIL CAS. SI JE
 εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι
 REMPLIS CE SERMENT SANS L'ENFREINDRE, QU'IL ME SOIT DONNÉ DE JOUIR HEUREU-
 καὶ μὴ ξυγχείοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένω
 SEMENT DE LA VIE ET DE MA PROFESSION, HONORÉ A JAMAIS, PARMI LES HOMMES ;
 παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δὲ καὶ
 SI JE LE VIOLE ET QUE JE ME PARJURE, PUISSE-JE AVOIR UN SORT CONTRAIRE !
 ἐπιорχοῦντι, τάναντία τουτέων.

Vu, le Président de Thèse

Professeur M. DEROT

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine
Broussais - Hôtel-Dieu (Paris)

Professeur P. MILLIEZ

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur M. MALLET

Imprimerie PIGIER
5, Rue des Lavandières Ste-Opportune
PARIS 1er TEL. 231. 85-42 +

Dépôt légal n° 2.455 - 2^e Trimestre 1971

